

Zum Verhalten von ^{131}J und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium in den großen Kopfspeicheldrüsen

(Biochemische Grundlagen der Speicheldrüsenszintigraphie)

Josef Wallner

1975

Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität München

Direktor Prof. Dr. med. H.H. Naumann

Zum Verhalten von ^{131}I Jod und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium in den
großen Kopfspeicheldrüsen

(Biochemische Grundlagen der Speicheldrüsenszintigraphie)



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Josef Wallner

aus

Kelheim/Donau

1975

Berichterstatter:	Priv.Doiz.Dr.M.Münzel
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.H.H. Naumann
Dekan:	Prof.Dr.W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	31.7.1975



In Dankbarkeit
gewidmet
meinen Eltern

Dank gesagt sei Herrn Priv.Doiz. Dr. M. Münzel für die
Unterstützung während der Arbeit

Zum Verhalten von ^{99m}Tc -Technetium und ^{131}I -Jod in den
großen Kopfspeicheldrüsen
(Biochemische Grundlagen der Speicheldrüsenszintigraphie)

I. Die klinische Bedeutung der Jod- und Technetium-
Anreicherung durch die Speicheldrüsen

II. Zum Jod-Metabolismus der Speicheldrüsen

1. Das Jod-Konzentrierungsvermögen der Speichel-
drüsen

1.1 Allgemeine Handhabung des Jods im
Organismus

1.2 Ausmaß der Jod-Konzentrierung im
menschlichen Speichel

1.3 Zur Frage der Inkorporation von Jod
in Speichelproteine

1.4 Verhalten der Speicheldrüsen gegenüber
organischem bzw. anorganischem Serumjod

2. Beeinflußbarkeit und Mechanismus der Jod-
Aufnahme und -Ausscheidung
Abhängigkeit der Jod-Konzentrierung im
Speichel von der

2.1 Jodid-Konzentration im Plasma

2.2 Speichelflußdauer bzw. Sekretionsrate

2.3 Anwesenheit bestimmter Substanzen

III. Über den 99m -Technetium-Metabolismus der Speicheldrüsen

1. Allgemeines über die Handhabung von 99m -Technetium im Organismus
2. Mechanismus der Technetium-Aufnahme, ihre Beeinflußbarkeit durch pharmakologische Substanzen, Problematik der geschlechtsspezifischen Unterschiede

IV. Eigene Untersuchungen zum 131 -Jod und 99m -Technetium-Speicherungsvermögen der Speicheldrüsen

- Material und Methodik
- Ergebnisse

1. Versuche mit 131 -Jod
2. Versuche mit 99m -Technetium-Pertechnetat

V. Diskussion

VI. Zusammenfassung

VII. Literaturverzeichnis

I. Die klinische Bedeutung der Jod- und Technetium-Per- tetch-netat-Anreicherung der Speicheldrüsen

Bei der Diagnostik von Erkrankungen der Kopfspeicheldrüsen spielte lange Zeit neben Anamnese, Inspektion und Palpation die überragende Rolle die Methode der histologischen Untersuchung. Ein weiteres wichtiges diagnostisches Hilfsmittel stellte die röntgenologische Darstellung, die Sialographie, dar. Die aus chemischen Untersuchungen des Speichels und physikalischen Studien der Speichelsekretion gewonnenen Ergebnisse zeigen eine große Variationsbreite. Mit Bestimmtheit können mit diesen Methoden derzeit deshalb nur Beeinträchtigungen der Drüsen festgestellt werden, die schon weit fortgeschritten sind. Auch die sialographische Untersuchung weist Grenzen ihrer Möglichkeiten auf, etwa in dem Unvermögen dieser Methode, Genaueres über Lage, Form, Größe und Funktion der Speicheldrüsen auszusagen. Durch die Sialographie wird nämlich nur das Gangsystem der Drüsen zur Darstellung gebracht. Verhältnismäßig spät erst lassen sich, ausgehend von Veränderungen in den Gangsystemen Rückschlüsse auf pathologische Prozesse im Parenchym der Drüsen stellen. Voraussetzung für die Anwendung dieser Methode ist außerdem die Sondierbarkeit der Drüsenausführungsgänge, die aber ihrerseits zu Irritation der Speicheldrüse und zu Veränderungen in der Zusammensetzung ihres Sekrets führen kann. Von der Sialographie überhaupt nicht erfaßt werden die polyotischen, kleineren Speicheldrüsen sowie das sezernierende Parenchym. Diese Lücke konnte durch Verwendung

radioaktiver Isotope in der Szintigraphie verkleinert werden. Am geeignetsten für das Scanning der Speicheldrüsen erschienen zwei Elemente:

1. J-131 (Taplin und Mitarbeiter, 1964)

2. Tc-99m

Letzteres verteilt sich in Form des 99m-Technetium-Pertechnetats ähnlich wie Jodid (Harper, Lathrop, Jeminez, 1965). So wird Technetium hauptsächlich von den Speicheldrüsen, der Magenschleimhaut und der Schilddrüse gerafft (Brown-Grant, 1969; Harper-Lathrop-Mc Cardle, 1964). Da es dem Bemühen bei diagnostischer Verwendung, so viel Information wie möglich bei möglichst geringer Strahlenbelastung für den Patienten zu erhalten, am meisten entgegenkam, fand es bei der Szintigraphie bevorzugte Anwendung.

In einem Vergleich sollen die beiden Isotope in ihren wichtigsten Eigenschaften einander gegenübergestellt werden. J-131 besitzt eine Halbwertszeit von 8,0 Tagen. Pro Zerfall werden eine beta-Strahlung mit einer mittleren Energie von 0,19 MeV und eine gamma-Strahlung mit 364 keV mittlerer Energie emittiert. Die günstigen Eigenschaften des Technetiums bestehen in seiner kurzen Halbwertszeit von 6 Stunden und in der Emission einer praktisch reinen gamma-Strahlung von 0,140 MeV, wobei pro Zerfall nur 0,014 MeV energiearme beta-ähnliche Strahlung frei werden. Die Halbwertsschicht von Tc-99m beträgt im Gewebe nur 4,6 cm, was den Vorteil geringer Absorption mit sich bringt. Auch die Ganzkörperstrahlenbelastung ist vergleichsweise gering, selbst wenn relativ große Mengen verwendet werden.

So ergeben 1 mCi Technetium-Per technetat eine Irritation des ganzen Körpers von 20 millirad. Dabei ist die Belastung von Schilddrüse und Magen am größten, sie erhalten etwa 200-300 millirad. Zum Vergleich angeführt ergibt eine Schilddrüsen-Szintigraphie mit 50 mikro-Ci Jod 131 eine Schilddrüsenbelastung, die 100mal größer ist. Eine röntgenologische Untersuchung des Magens setzt dieses Organ Dosen aus, die 10-20mal größer sind (Halnan 1964; Enfors 1969).

Die klinische Anwendung der Szintigraphie brachte neue Erkenntnisse über Funktion und Zustand der Speicheldrüsen.

- Hinsichtlich des Funktionsablaufs wurde festgestellt:

Nach Untersuchungen von Börner 1965 erreichen die einzelnen Speicheldrüsen ihr Aktivitätsmaximum nicht synchron, vielmehr treten die Gipfel der Aktivitäten zeitlich verschoben in der Reihenfolge auf: Parotis-Submandibularis-Sublingualis. Dieses Phänomen wurde durch eine mögliche größere Speicherfähigkeit der serösen Drüsen den gemischten oder mukösen gegenüber gedeutet.

- Es ist möglich, aberrierendes, hypo- und hyperplastisches Drüsengewebe nachzuweisen, sowie die topographische Zuordnung der einzelnen Drüsen zueinander, sowie ihre Form und Größe zu bestimmen.

- Es sind Aussagen über die Funktion des Drüsenparenchyms bzw. dessen Dysfunktion bei Erkrankungen möglich.

Verringerte Speicherfähigkeit für das radioaktive Material konnte bei chronischen Entzündungen (Brands 1971,

Fridrich 1968, Kessler-Schmitt-Otto 1969, Stebner 1968) festgestellt werden. Bestrahlungsschäden führen ebenfalls zu Verminderung oder völliger Aufhebung der Isotopenraffung (Brands 1971, Fridrich 1968). Bei Steinabflußerkrankungen und Tumor-Obstruktionen ergibt sich durch Abflußstörung zunächst eine Sekretretention mit vermehrter Aktivitätsanreicherung, später kommt es dann durch Atrophie des Gewebes zu völligem Funktionsausfall. Bei Mischtumoren fand man sowohl normale Speicherung (Kessler-Schmitt-Otto 1969) als auch deutlich verminderte Aktivität (Brands 1971, Grove-Chiro 1968, Stebner 1968, Sohrsdal 1969). Beim Sjögren-Syndrom konnten Mason und Mit. 1967 keine Abweichungen von der normalen Jodspeicherungsfähigkeit - ausgenommen bei ausgeprägter Sialektasis - feststellen, wogegen andere Autoren von einer fehlenden Speicherung radioaktiver Nuklide berichten (Alarcon-Segovia 1971, Grove-Chiro 1968, Stephen 1971). Vermehrte Speicherkapazität ergab sich für akute oder subakute Sialadenitiden (Alarcon-Segovia 1971, Kessler-Schmitt-Otto 1969, Börner 1972₁) sowie für den Warthins Tumor (Grove-Chiro 1968, Sohrsdal 1969, Stebner 1968).

Zahlreichen Berichten über die klinische Anwendung der Speicheldrüsenszintigraphie und ihrer Aussagekraft steht spärliches Schrifttum über die theoretischen Grundlagen dieser Untersuchungsmethode gegenüber. Im nun folgenden Abschnitt soll nun näher auf den Mechanismus der Anreicherung der verwendeten radioaktiven Isotope eingegangen werden.

II. Zum Jod-Metabolismus der Speicheldrüsen

1. Das Jodkonzentrationsvermögen der Speicheldrüsen

1.1 Zunächst soll kurz auf die allgemeine Physiologie des Jods im menschlichen Organismus eingegangen werden. Die durchschnittliche Konzentration im Speichel beträgt 10 - 20 γ %. Bei einer täglichen Speichelmenge von 1000-2000ml werden pro Tag von den Speicheldrüsen 100-200 γ Jod sezerniert (Gerbaulet-Fitting⁺). Abb. 1 zeigt die Wege des Jods im Organismus.

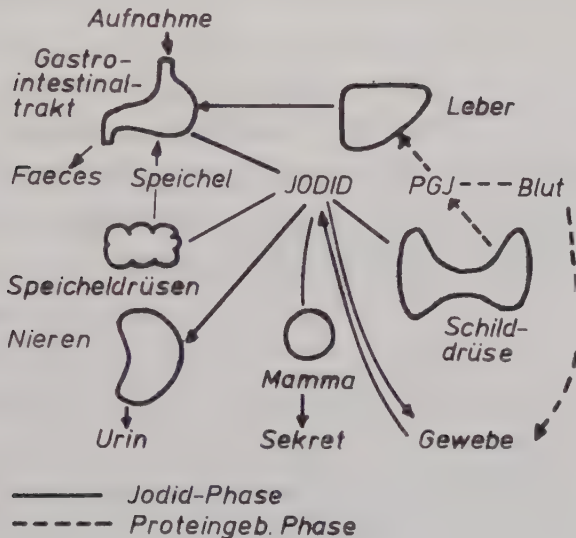


Abb. 1

Zyklus des Jods im menschlichen Organismus (nach Halnan 1964)

PGI = proteingebundenes Jod

Niere und Schilddrüse sind die wichtigsten Organe im Jodstoffwechsel; erstere scheidet Jod sofort im Urin aus,

während letztere es anspeichert und auf komplizierte Weise umsetzt. Aber auch andere Organe und Gewebe sind am Jod-Zyklus des Menschen beteiligt.

Gewöhnlich gelangt es als Jodid in wasserlöslicher Form in den Gastrointestinaltrakt, von wo aus es durch Absorption aus dem Magen und Dünndarm ins Blut gelangt. Das Plasmajod gelangt aus dem Blutstrom in den extravasculären Bereich, wo es schon nach einer Stunde einen Raum von maximal 18 Ltr. einnimmt (Myant 1950, Halnan 1964). Von Niere und Schilddrüse wird das Plasmajod mit einer Clearance von 30 bzw. 23ml/min entfernt. Eine gesunde Schilddrüse enthält etwa 8mg Jod. 0.5 mg Jod zirkulieren außerhalb der Schilddrüse organisch gebunden, nur $75\mu\text{g}$ Jodid sind im Körper verteilt. Die Plasmakonzentration für Jodid beträgt $0.2\mu\text{g}/100\text{ml}$ und für organisches Jod $5\mu\text{g}/100\text{ml}$ (Halnan 1964).

1.2 Eine Reihe von Geweben bzw. Organen besitzen die Fähigkeit, Jod zu konzentrieren. Das sind neben der Schilddrüse die Magenschleimhaut, die Speicheldrüsen, Mamma, Plexus choroides, Ziliarkörper, Dünndarm, Plazenta (Wolff 1964). Dem Bestreben, diese Eigenschaft näher zu untersuchen, kam die Verwendung radioaktiver Isotope sehr entgegen.

Bereits 1947 wurde gezeigt, daß Radiojod selektiv im menschlichen Speichel konzentriert wird (Schiff 1947), das gleiche wurde beim Hamster (Cohen 1955) und bei der Maus (Logothetopoulos 1956) festgestellt. Cohen-Myant dehnten 1959 diese Untersuchungen auf weitere Tierarten wie Katze, Hund, Kaninchen, Meerschweinchen, Cotton-Ratte, Hamster und den Menschen aus. Bemerkenswert war, daß signifikante Unterschiede bei den verschiedenen Untersuchungsobjekten in ihrem Vermögen, Jod im Speichel sowie im Drüsengewebe gegenüber dem Blutserum zu konzentrieren, festgestellt werden konnten.

So fanden etwa Cohen-Myant (1959) beim Menschen für den Parotis-Speichel eine dem Serum gegenüber um einen Faktor, der im Bereich von 5.1 - 59.3 lag, größere Jodkonzentration; für Submandibularspeichel lag dieser Faktor zwischen 7.2 und 31.9.

Im Drüsengewebe der Parotis war Jod 4.6mal konzentrierter wie im Serum anzutreffen, im Submandibulargewebe 6.9mal und im Gewebe der Gl. sublingualis 11.2 mal dem Serum gegenüber konzentrierter.

In einer Übersicht sollen die von verschiedenen Untersuchern erhaltenen Werte für das Jodkonzentrierungsvermögen menschlicher Speicheldrüsen verglichen werden.

		Gemischter Speichel/Serum	Untersuchung während
Schiff und Mitarbeiter	1947	7 - 700	120 min.
Myant, Corbett u.a.	1950	30	-60 Std.
Honour, Myant u.a.	1952	48.3	150 min.
(zit. nach Gerbaulet-Fitting 1956)			
Freinkel, Ingbar	1953	17.4 - 1.4	150 min.
Thode	1954	31.2	24 Std. nach der Dosis
Fellinger	1956	30.8	24 Std. nach der Dosis
Gerbaulet	1956	40 - 4	120 min.
Lazarus, Harden	1971	47.6 ♂	30 - ca. 90
		47.17 ♀	min. nach der Dosis
Hays	1973	20.33 - 3.79	60 - 120 min.

TABELLE 1

Die angeführten Werte sind zum Teil Durchschnittswerte, teilweise auch Einzelangaben, wobei auch die Untersuchungsbedingungen zum Teil etwas differierten.

1.3 Von einer Reihe von Autoren liegen Untersuchungen vor, um die Natur des in den Speicheldrüsen und ihrem Sekret vorliegenden Jods aufzuklären.

Freinkel und Ingbar (1953) wiesen in Proben menschlichen Speichels nur anorganisches Jod nach. Fletcher und Mit. (1956) unterwarfen Butanolextrakte der Maus-Submandibularis papierchromatographischen Verfahren, wobei sie keine Synthese von organisch gebundenem Jod in den Speicheldrüsen nachweisen konnten. Honour und Mit. (1952) konnten einen Teil der J-131-Aktivität im menschlichen Speichel mit Trichloressigsäure ausfällen. Dieser Niederschlag ließ sich aber durch Dialyse wieder entfernen. Ilani (1961) wies im Sekret der Gl. sublingualis des Goldhamsters nur anorganisches Jod nach, wogegen bei der Submandibulardrüse der gleichen Tiergattung - ebenfalls chromatographisch untersucht - ein nicht unbeträchtlicher Teil eine organische Bindung aufwies. Kumlien (1970) unterzog Homogenisate von Parotis, Submandibularis und Sublingualis verschiedener Tierarten (Maus, Ratte, Hamster, Meerschweinchen, Kaninchen, Katze) der Chromatographie und fand kein radioaktives proteingebundenes Jod mit Ausnahme von Parotis- und Submandibularis-Drüse beim Hamster, wo 0.5 % der wiedergefundenen Aktivität eiweißgebunden waren. Gerbaulet und Fitting (1956) erhielten bei ihren Studien einen Anteil von 10 - 15 % der Aktivität, der im Elektrophogramm langsamer wanderte als der Rest der J-131-Aktivität. Als interessanten Gesichtspunkt fanden sie während eines Untersuchungszeitraumes von einer Stunde, während der die Konzentration des anorganischen J-131 im

Serum bis auf 1 % absank, eine ziemlich gleichbleibende J-131-Konzentration von 85 - 92 % im Speichel.

Logothetopoulos und Myant (1956) homogenisierten Hamster-speicheldrüsengewebe und unterzogen es chromatographischen Verfahren, wobei sich 90 % der Aktivität als anorganisch erwiesen. Ein kleinerer Teil war proteingebunden. Ähnliche Ergebnisse erhielten sie nach Analyse des Speichels.

Taurog (1959) fand zu frühen Zeitpunkten nach J-131-Injektion fast alle Aktivität, die im Gewebe der Submandibularis der Maus vorkam, als anorganisch. Der gleiche Versuch 24 Stunden später ergab einen kleinen Teil von 1.4 - 6.3 % des gesamten J-131 als J-131-Protein. Untersuchter menschlicher Speichel enthielt auch noch 24 Stunden nach der Injektion nur anorganisches Jod, selbst nach 96 Stunden war proteingebundenes Jod am Ursprung des Chromatogramms nur in Spuren nachweisbar. Cohen und Myant (1959) erhielten bei Untersuchungen am Menschen folgendes: Alkoholextrakte enthielten 95 % des J-131 in der Parotis und 78 % in der Submandibularis-Drüse. Nach Anwendung der Papierchromatographie benahmen sich 99.5 % des gesamten Parotis-Jods anorganisch, der entsprechende Prozentsatz bei der Submandibulardrüse betrug 95.5.

1.4 Von einiger Bedeutsamkeit ist die Beantwortung der Frage, wie sich die Speicheldrüsen organischem bzw. anorganischem Serumjod gegenüber verhalten. Die meisten Verfasser sind sich darin einig, daß die Speicheldrüsen anorganisches Jod konzentrieren können (Edwards 1954, Freinkel 1953, Gabrielsen 1956 u.a.).

Einige Jedoch sind der Ansicht, die Speicheldrüsen seien auch in der Lage, organisch gebundenes Jod abzubauen und anzureichern (Thode - Jaimet - Kirkwood, 1954).

Überzeugende Gegenargumente brachten Gerbaulet und Mit. 1957. Der Gedankengang bei ihren Versuchen und die erhaltenen Ergebnisse sollen hier kurz skizziert werden. Es waren verschiedene Methoden möglich:

- 1) Vorausgesetzt, die Speicheldrüsen können nur anorganisches J-131-Serum sezernieren, so müssen - nach i.v. - Gabe von organischem J-131 beim Vergleich der Aktivitäten von J-131/ml Serum und J-131/ml Speichel beide Kurven einen proportionalen Verlauf nehmen. Wie die Abb. 2 a zeigt, konnte dies bestätigt werden. Voraussetzung war allerdings eine konstante zeitliche Konzentrierung des Jods im Speichel.
- 2) Es wurden die Jodid-131-Aktivität pro ml Serum und die spezifische Aktivität des Speicheljods einander gegenübergestellt, wobei unter der Spezif. Aktivität der Quotient

$$\frac{\text{J-131-Aktivität/ml}}{\text{absoluter J-Gehalt/ml}}$$

$$\text{absoluter J-Gehalt/ml}$$

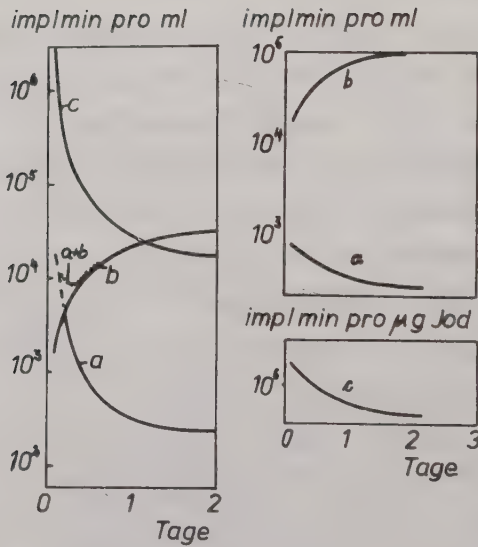


Abb. 2 a

Zeitlicher Verlauf von

a) anorgan. Jod 131/ml
Serum

b) organ. Jod 131/ml
Serum

c) Speichel-Jod 131/ml
beim Menschen
(nach Gerbaulet, 1957)
(gemischter Speichel)

Abb. 2 b

Zeitlicher Verlauf von

a) anorgan. J 131/ml
Serum

b) organ. J 131/ml
Serum

c) spezif. Aktivität des
Speicheljods

verstanden wird. Dadurch brauchte die in 1) gemachte Voraussetzung nicht berücksichtigt werden, jedoch mußte während der Dauer des Versuchs die Serumkonzentration des anorganischen Jods konstant bleiben. Wie Abb. 2 b zeigt, ergab sich gute Proportionalität zwischen den Kurven für spezifische Aktivität des Speichel-Jods und des anorganischen J-131 pro ml Serum.

3) Sollen die Speicheldrüsen die Fähigkeit besitzen, selektiv anorganisches Jod zu konzentrieren, so dürfte nach Gabe organisch gebundenen markierten Jods keine Aktivität im Speichel nachweisbar sein. Aus dem Quotienten spezifische Aktivität des Speicheljods/ Spezif. Aktivität des organ. Serumjods könnte dann der Teil Speicheljod berechnet werden, der vom organisch gebundenen Serumjod stammt. Nach Applikation von mit J-131 markiertem Serum-Präparat entdeckten sie beim Kaninchen als beste Werte 0.74 %, beim Menschen 0.8 % als proteingebunden. Diesen Versuchen nach stammen also mehr als 99 % des Jods aus dem anorganischen Serumjod, insbesondere wenn man sich vergewärtigt, daß

- unmittelbar nach Applikation organischer J-131-Präparate der biologische Abbau zu anorganischem Jod einsetzt und
- Präparate ohne jegliche Verunreinigung praktisch nur sehr schwer herzustellen sind.

2. Beeinflußbarkeit und Mechanismus der Jod-Aufnahme und -Ausscheidung

Es läßt sich eine Abhängigkeit der Jod-Konzentration im Speichel von folgenden Faktoren aufzeigen:

2.1 - Jodid-Konzentration im Plasma

2.2 - Speichelflußdauer bzw. Sekretionsrate

2.3 - Anwesenheit inhibitorischer Substanzen

ad 2.1) Untersuchungen über diesen Zusammenhang wurden von Fellingner und Mit. (1956), Haren und Mit. (1968) u.a. angestellt. Es ließ sich eine direkte Abhängigkeit zwischen Jodid-Konzentration im gemischten Speichel und im Blut aufzeigen.

ad 2.2) Fitting stellte 1964 in seiner Arbeit fest, daß Speichelflußdauer und Sekretionsrate auf die Speichel-jodidkonzentration Einfluß nehmen. Er beschreibt

- a) Einfluß von Speichelflußdauer auf Speichel-Jodid-Konz.
- b) " " " " Jodidsekretionsrate
- c) " " " " Jodid-Konzentrierungs-
gradienten
- d) " " " " Jodid-Clearance
- e) Einfluß von Speichelsekretionsrate auf Speichel-Jodid-Konz.
- f) " " " " Jodid-Konzentrie-
rungsgradienten
- g) " " " " Jodidsekretionsrate
- h) " " " " Jodid-Clearance

ad a) Bei seinen Versuchen fand Fitting, daß bei kontinuierlicher Speichelflußdauer (bis zu 18 min) die Jodid-Konzentration im gemischten Speichel stetig kleiner wurde. Die Abnahme betrug mehr

als 50 %, obwohl die Konzentration des anorganischen Serumjods fast konstant blieb. Die Speichelsekretionsrate verringerte sich gleichzeitig geringfügig. (Abb. 3)

ad b) Entsprechend der fortlaufenden Verringerung der Jodid-Konzentration im Speichel nahm bei einer Speichelflußdauer bis zu 18 min die Jodid-Sekretionsrate stetig ab.

ad c) Unter dem Verlauf eines kontinuierlichen Speichelflusses (beobachtet bis 18 min) nahm auch der Jodid-Konzentrationsgradient ab. Da sich dieser als Quotient aus Serum-Jodid- und Speicheljodid-Konzentration darstellt, war dies nach Konstanz der Serumjodid-Konzentration und sich vermindender Speicheljodid-Konzentration zu erwarten. Der Jodid-Konzentrierungsgradient stellt - unter gewissen Ausnahmen - ein Maß für das Konzentrierungsvermögen dar.

ad d) Eine weitergehende Beurteilung der Leistung der Speicheldrüsen bezüglich Jod läßt die Jodid-Clearance zu, die sich als das Produkt aus Jodid-Konzentrierungsgradienten und Speichelsekretionsrate darstellt. Bei kontinuierlichem Speichelfluß und relativ konstanter Sekretionsrate fiel die Jodid-Clearance während der Versuchsdauer um 60 - 70 % ab.

ad e) Bei Erhöhung der Sekretionsrate - etwa durch Stimulierung mit Zitronensäure - wurde eine Verminderung der Speicheljodid-Konzentration erzielt. (Abb. 4)

ad f) Wegen konstanter Serumjodid-Konzentration ergab eine Vergrößerung der Speichelsekretionsrate eine Verminderung des Jodid-Konzentrierungsgradienten.

ad g) Kurz andauernde Vergrößerungen der Speichel-Sekretionsrate hatten eine beträchtliche Vergrößerung der Jodid-Sekretionsrate zur Folge.

ad h) Da die Serumjodid-Konzentration während des Versuchs annähernd konstant blieb, vergrößerte sich bei Erhöhen der Speichelsekretionsrate die Jodid-Clearance in gleichen Dimensionen wie die Speicheljodid-Sekretionsrate. Nach Beendigung des gesetzten Reizes stellte sich rasch ein niedrigeres Niveau ein.

Bei konstantem Jodid-Konzentrierungsvermögen der Speicheldrüsen gegenüber anorganischem Serumjod, also konstantem und von Speichel-Sekretionsrate und Speichelflußdauer unabhängigem Jodid-Konzentrierungsgradienten müßte zwischen Jodid-Clearance und Speichel-Sekretionsrate Proportionalität bestehen. Die Jodid-Clearance war aber während der Versuche bei ansteigender Speichel-Sekretionsrate zunehmend kleiner als proportional. Da die Serumjodid-Konzentration konstant geblieben war, muß also der Jodid-Konzentrierungsgradient bei länger andauerndem Speichelfluß bzw. sich erhöhender Speichel-Sekretionsrate kleiner geworden sein. Für die Abnahme des Jodid-Konzentrierungsgradienten nennt Fitting einige Möglichkeiten der Erklärung:

- Verringerung des Konzentrierungsvermögens der Speicheldrüsen gegenüber anorganischem Serumjodid bei andauerndem

Speichelfluß.

- Änderung des Mischungsverhältnisses von relativ jodidreichem bzw. jodidarmem Speichel
- Intracelluläre Jodidspeicher, die bei Beginn des Speichelflusses zu höherer Speicheljodid-Konzentration beitragen und damit höherem Konzentrierungsgradienten
- Änderung der Durchblutungsverhältnisse und damit des Jodid-Angebots
- selektive Wasserrückresorption

Die wesentliche Ursache der beobachteten Vorgänge sieht Fitting darin, daß sich der Jodid-Konzentrierungs-Mechanismus der Speicheldrüsen bei andauerndem Speichelfluß oder sich erhöhender Speichel-Sekretionsrate gegenüber dem Serumjod auf ein niedrigeres Niveau einstellt, die anderen diskutierten Faktoren seien von geringerer Bedeutung.

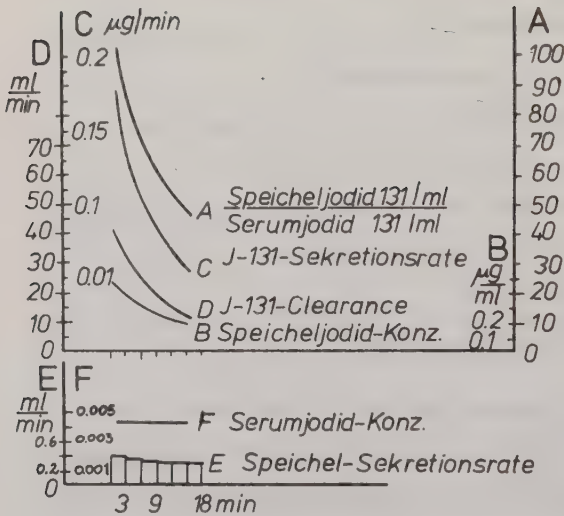


Abb. 3

Einfluß eines 10 min andauernden Speichflusses auf
die Jodid-Sekretion der Speicheldrüsen beim Menschen

A: Jodid- Konzentrierungsgradient

B: Speicheljodid-Konz.

C: Jodid-Sekretionsrate

D: Jodid-131-Clearance der Speicheldrüsen gegenüber
Serumjod

E: Speichel-Sekretionsrate

F: Serumjodid-Konz.

(nach Fitting 1964)

(Gesamtspeichel)

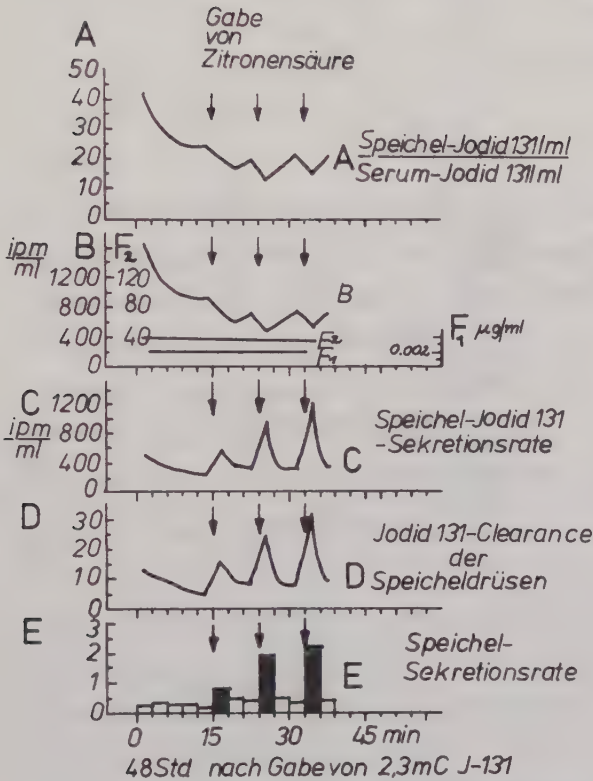


Abb. 4

Einfluß eines 15 min andauernden Speichelflusses und der
Speichel-Sekretionsrate (stimuliert durch Zitronensäure)
auf die Jodidsekretion der Speicheldrüsen beim Menschen

nach Fitting (1964)

- B = Speichel-Jodid-Konz.
F₂ = Serum-Jodid 131-Konz. (Gesamtspeichel)
F₁ = Serum-Jodid 127-Konz.

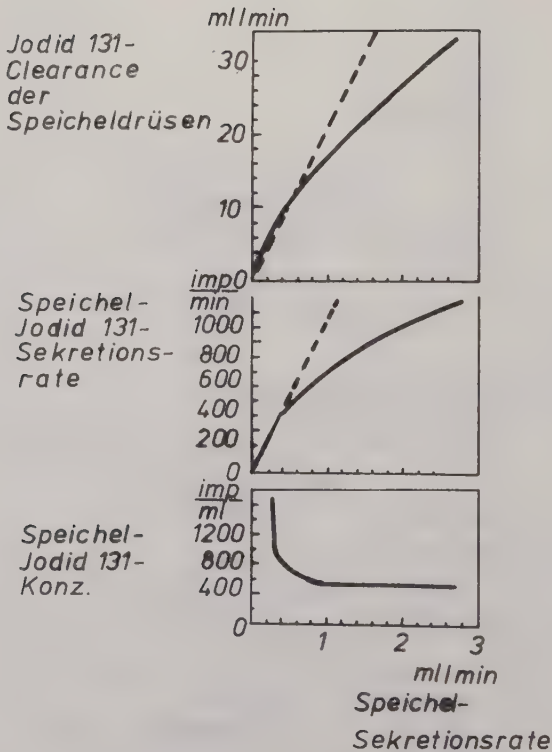


Abb. 5

Einfluß von Speichelsekretionsrate auf

Speicheljodidkonzentration

Speicheljodid-Sekretionsrate

Jodid-Clearance

(gemischter Speichel)

Die gestrichelten Geraden in B und C stellen einen theoretisch diskutierten Verlauf dar.

nach Fitting (1964)

ad 2.3 Die Jod-Anreicherung in den Speicheldrüsen ist abhängig von der Anwesenheit und Konzentration bestimmter Substanzen, die Wolff (1964) in 3 Kategorien einteilt:

- a) Metabolische Inhibitoren
- b) Transport-Inhibitoren
- c) Kompetitive Anionen

ad a) Unterdrückung der Jod-Akkumulation wurde für 2,4-dinitrophenol (Fletcher 1956) und Natriumcyamid (Maqsood 1960) gefunden. Offensichtlich ist also oxydative Phosphorylierung für das Funktionieren des Jod-Transports notwendig. Es ist jedoch nicht sicher, ob diese Wirkung durch Beeinflussung von ATP selber oder eines vorausgehenden energiereichen Zwischenprodukts zustande kommt.

ad b) Nach Wolff (1964) beeinflussen Herzglykoside mehr oder weniger spezifisch den Transportvorgang. Diese Hemmung des Ionentransports scheint auf dem Umweg über eine Hemmung der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -erfordernden ATPase Aktivität zu wirken, welche K^+ - und Na^+ -Transport kontrolliert und deren Fehlen den Jodtransport unterdrückt.

Wolff und Maurey (1961) konnten die Jod-Anreicherung in Abhängigkeit von der Anwesenheit von K^+ - darstellen. Durch Glykoside unterdrückte Jodanreicherung konnte durch erhöhte Konzentrationen von K^+ , Rb^+ , Cs^+ rückgängig gemacht werden.

ad c) Zwischen den Anionen J^- , F^- , SCN^- , NO_3^- , ClO_4^- , TcO_4^- besteht ein kompetitiver Antagonismus. Thiocyanat und Perchlorat werden - wie bekannt - im Speichel in höheren

Konzentrationen angefundene wie im Plasma (Edwards 1954).
Invitro-Versuche von Fletcher und Mit. (1956) zeigten
den inhibitorischen Effekt der Ionen ClO_4^- , SCN^- , NO_3^- auf
die Jodaufnahme der Speicheldrüsen. Bei Anwendung eines
Gemisches der Ionen konnte eine Summation der Einzel-
effekte festgestellt werden. Autoradiographische Unter-
suchungen am Ganztier über die Perchlorat-Wirkung liegen
vor von Kutzim und Mit. (1963) und Häusler und Mit. (1965).
Bei den Versuchen zeigte sich, daß Perchlorat, nach J-131
verabreicht, tatsächlich mit dem Jod in der Schilddrüse -
zum Versuchszeitpunkt sehr wahrscheinlich schon organisch
gebunden vorliegend - nicht mehr in Wechselwirkung treten
konnte, während jedoch die Jodspeicherung in der Magen-
schleimhaut und den Speicheldrüsen deutlich herabgesetzt
wurde.

3. Autoradiographische Untersuchung zur Identifizierung der jod-konzentrierenden Regionen in den Speicheldrüsen

Die ersten autoradiographischen Untersuchungen über den Jod-Stoffwechsel der Speicheldrüsen stammen von Cohen-Myant (1955), welche sich mit der Parotis- und Submandibular-Drüse des Hamsters beschäftigen.

Gl. submandibularis: Die Ductus-Zellen ließen sich durch Hämatoxylin-Eosin-Färbung als blaß gefleckt gut darstellen. Die autoradiographische Schwärzung beschränkte sich auf diese. Es war weiterhin möglich, histologisch zwischen distalem Tubulus (weites Lumen, ausgekleidet von kubischen Zellen mit zentralem Kern) und proximalem Tubulus (enges Lumen, hohe Zellen mit basalem Kern) zu differenzieren. Die Schwärzung stellte sich dabei am ausgeprägtesten über den proximalen Teilen dar. Aber auch über einigen distalen Abschnitten war die Intensität der Schwärzung etwas größer als über den Blutgefäßen. Die Drüsen-Azini waren nie stärker markiert als die Blutgefäße.

Auch Logothetopoulos - Myant (1956) konnten an der Submandibularis beim Hamster über dem proximalen Ductus, der histologisch von hohen eosinophilen Zellen mit basalen Kernen ausgekleidet war und ein großes Lumen aufwies, eine intensive Schwärzung feststellen, die jedoch auch über einigen der distalen Abschnitte zu sehen war. Auch bei Sublingual- und Parotis-Drüse trat das Ductus-System durch stärkere Schwärzung den Blutgefäßen und den Azini gegenüber hervor.

Bei den Speicheldrüsen der Maus wurden für die Gl. submandibularis entsprechende Ergebnisse wie beim Hamster

erhalten. Die histologischen Strukturen der Gl. sublingualis glichen denen beim Hamster, nur einige Ducti traten durch intensivere Schwärzung hervor. Das Bild des Parotis-Autoradiogramms entsprach dem beim Hamster. Bei der Ratte zeigten Submandibularis und Parotis bei histologischer Färbung mit HE zwar ein der Maus entsprechendes Bild, jedoch zeichneten sich keine durch intensivere autoradiographische Schwärzung hervortretenden Abschnitte aus. Der Intensität der Schwärzung nach zu urteilen fand sich also kein einheitliches Bild der verschiedenen Tubulusabschnitte in ihrem Vermögen, Jod zu speichern. In keinem Fall konnte vermehrte Anreicherung der Isotope über den Drüsenazini nachgewiesen werden. Es war auch nicht möglich, histologische Gemeinsamkeiten der zur Jodkonzentrierung befähigten Abschnitte zu finden. Als Ursache der Schwärzung der Drüsentubuli sehen Logothetopoulos mit Mit. eine Konzentrierung von radioaktivem Jod in den die Tubuli auskleidenden Zellen. Die Konzentration von Jodid im Drüsensekret erfolgt ihrer Ansicht nach durch Sezernierung aus den Tubuluszellen in das Lumen.

III. Über den Technetium-99m-Pertechnetat-Metabolismus

1. Allgemeines über die Handhabung von Technetium im Organismus

Technetium steht im Periodensystem zusammen mit Mangan und Rhenium in Gruppe VII. Außer für Pertechnetat wurde das physiologische Verhalten der Technetium-Verbindungen noch kaum untersucht. Tc-99m-Pertechnetat ähnelt dem Jodid-Jon in Feldstärke und Ionengröße (Harper-Lathrop 1965). Beide gehören zusammen mit ReO_4^- , ClO_4^- , BO_3F^- , At^- in eine Gruppe mit gemeinsamer sphärischer bzw. tetraedischer Konfiguration und werden vom Organismus ähnlich gehandhabt (Harper-Lathrop 1964, Wolff 1964). Wie Jodid wird auch Tc-99m selektiv in Schilddrüse, Speicheldrüsen und Magenschleimhaut konzentriert. Beide Ionen verhalten sich auch gegenüber Perchlorat in gleicher Weise. Ähnliches Verhalten zeigt auch der Vergleich beider Ionen nach intravenöser Applikation (Mc Afee-Fueger 1964). Nach i.v.-Injektion fällt die Pertechnetat-Konzentration im Blut zunächst steil ab und erreicht die Hälfte des 10-Min.-Wertes nach 2 Std. Die biologische Halbwertszeit liegt bei 5 - 7 Std. (Mc Afee 1964). Nach oraler Zufuhr dagegen erscheint - wird die Aktivität im nüchternen Zustand zugeführt - der Gipfel der Blutkonzentration zwischen der 1. und der 3. Stunde nach Zufuhr. Nach etwa 2 Stunden gleichen sich die Dosis-Zeit-Kurven für beide Applikationsarten einander an. (Abb. 6)

Im Blut geht Pertechneat mit den Serumproteinen eine Bindung ein, was insbesondere für Albumin nachgewiesen werden konnte. Eine Beteiligung auch anderer Proteine konnte nicht ausgeschlossen werden. Die Bindung ist nach den bis jetzt erhaltenen Erkenntnissen jedoch nicht von fester Natur, was insbesondere durch Gelfiltration, Dialyse und Ionenaustauscher gezeigt wurde (Hays 1973, Mc Afée 1964).

Vom gesamten Technetium, das 1 Std. nach Injektion im Blutkreislauf zirkuliert, sind durchschnittlich 30 % in den roten Blutkörperchen und der Rest in Plasma enthalten. Der relative Plasma-Gehalt schwankt zwischen 40 und 85 %. Dieser Anteil der Radioaktivität im Plasma fällt im Beobachtungszeitraum von 1 Std. bis 24 Std. p.i. gegenüber dem in den Erythrozyten enthaltenen Anteil schneller ab. Nach Ablauf von 24 Std. sind von der vorhandenen Aktivität 50 - 93 % in den Eris anzutreffen. Wie Serien-Auswaschversuche zeigten, ist Pertechneat jedoch fähig, die Erythrozyten-Membran zu passieren (Mc Afée 1964).

Auch über die Ausscheidung des radioaktiven Isotops Tc-99m-Pertechneat wurden Untersuchungen angestellt, u.a. von Andros (1965), Mc Afée (1964). Während Jodid eine vollständige intestinale Absorption durchläuft, absorbiert der Gastrointestinaltrakt nur einen geringen Teil Pertechneats; ein beträchtlicher Teil sammelt sich im Dünndarm an und wird im Stuhl ausgeschieden. Mc Afée bestimmte die Anteile des Nuklids, die die beiden Hauptausscheidungswege durchliefen.

Nach oraler Verabreichung betrug die Ausscheidung von Tc-99m im Urin nach

3 h	4 %
24 h	25 %
48 h	3 %
72 h	1 %

Auf i.v.-Applikation hin erschienen im Urin anfangs etwas mehr Aktivitäten, nämlich nach

3 h	12 %
24 h	27 %
48 h	4 %
72 h	2 %

Ähnliche Werte erhielten auch Andros und Mit. (1965) bei ihren Untersuchungen.

Die Ausscheidung über die Faeces betrug nach i.v.-Injektion im gesamten Zeitraum von 3 Tagen insgesamt 10 - 45 % der Dosis, nach oraler Applikation 30 - 55 % der Dosis. Insgesamt wurden durch Stuhl und Urin nach i.v.-Applikation 50 % der eingesetzten Aktivitäten in den 3 Tagen des Untersuchungszeitraumes ausgeschieden, nach oraler Zufuhr dagegen 70 % (Mc Afee-Fueger, 1964).

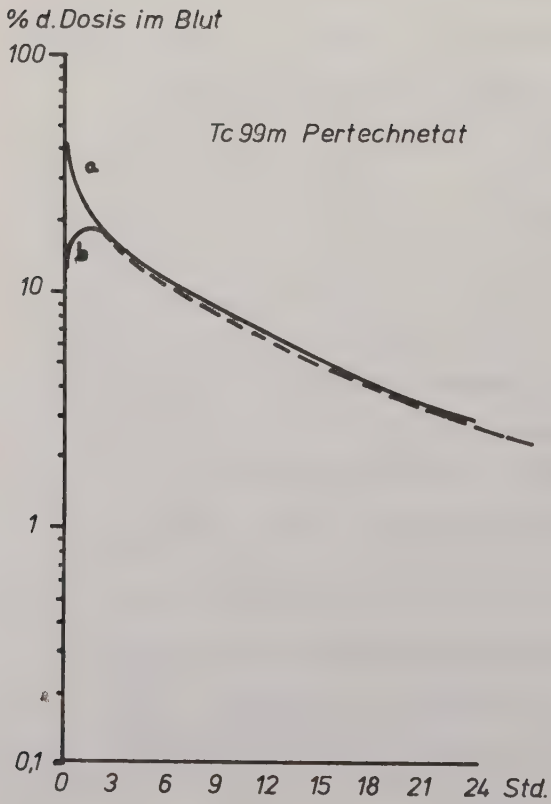


Abb. 6

Pertechnetat-Konzentration im Blut nach intravenöser (a)
und oraler Applikation (b)

(nach Mc Afée-Fueger 1964)

2. Mechanismus der Pertechnetat-Aufnahme, ihre Beein-
flußbarkeit durch pharmakologische Substanzen,
eventuelle geschlechtsspezifische Unterschiede

Wenn auch die über die klinische Verwendung des Pertechne-
tats vorliegende Literatur umfangreich ist, so trifft dies
jedoch nicht für Untersuchungen über die eigentlich diesem
Verhalten zu Grunde liegenden Mechanismen zu, insbesondere,
wenn man an entsprechende Veröffentlichungen über Jod
denkt. Die Speicheldrüsen sind in der Lage, auch Technetium-
Pertechnetat zu rafften. Tabelle 2 zeigt einen Vergleich der
von verschiedenen Untersuchern erhaltenen Werte für die
Relation der Pertechnetat-Konzentration im Speichel zu der
im Blutserum. Es wurden dabei recht unterschiedliche Zahlen
erhalten. Als sicher gilt jedoch die Tatsache, daß Tc-99m-
Pertechnetat im Speichel um ein Vielfaches konzentrierter zu
finden ist als im Blut. Gleiches läßt sich auch für das
Drüsengewebe selber feststellen. Lazarus und Mit. (1973)
bestimmten den Quotienten der Konzentration von Pertechnetat
im Drüsengewebe un Blutserum auf zwei Arten. Szintigraphisch
erhielten sie für die Parotis Werte von 2.70 ± 0.34 , für die
Submandibularis von 5.3 ± 1.2 (nach 20 min). Wurde 1 Stunde
nach intravenöser Applikation des Isotops eine Biopsie
der Parotis vorgenommen, wurden Werte von 2.50 ± 0.62 er-
halten. Dies zeigt, daß die szintigraphisch erhaltenen Er-
gebnisse von den chirurgisch erhaltenen nicht viel abweichen.

Andros-Harper (1965)	37.5		gem. Speichel Mensch
Harden-Alexander-			
Shim. (1968)	50.8	7.57	Parotis-Sp. "
Lazarus-Harden (1971)	28.77		Parotis-Sp. "
	26.84		Parotis-Sp. "
Hays (1973)	11.31	5.24	gem. Speichel "
Stephen-Robertson	29.4	5.7	Parotis-Sp. "
(1973)	20.0	2.2	Submand.Sp. "

TABELLE 2

Harden und Mit. (1967₁) stellten einen Vergleich der Pertechnetat-Aufnahme zwischen Schilddrüse und Speicheldrüsen beim Menschen an. Aufgrund szintigraphischer Untersuchungen zeigte sich, daß die Gl. thyreoidea deutlich mehr Pertechnetat aufnehmen kann als jede einzelne Speicheldrüse. Die Werte für die Schilddrüsenaufnahme lagen zwischen 0.34 und 1.51 % der Dosis, im Durchschnitt bei 0.96 ± 0.17 %, wogegen die Speicheldrüsen nur 0.04 - 0.80 % der applizierten Isotopenmenge zu fassen in der Lage waren. Bei Patienten, bei denen gleichzeitig Parotis- und Submandibularis-Drüse szintigraphisch erfaßt wurden, überstieg die Aufnahme von Tc-99m durch die Parotis die der Submandibularis. Die Speicherungsfähigkeit sämtlicher Speicheldrüsen als Ganzes gesehen überstieg nach den Erkenntnissen von Harden 30 - 35 Min. nach Applikation des Isotops jedoch die in der Schilddrüse gespeicherte Menge Pertechnetat.

% d. Dosis Tc 99m

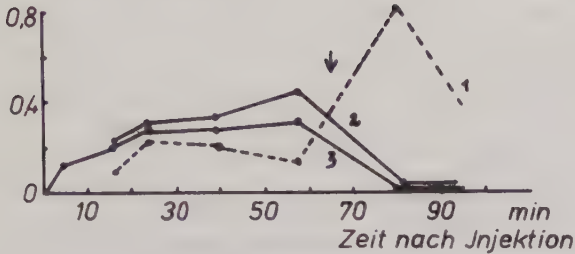


Abb. 7

Aufnahme von Tc-99m durch Parotis (2) und Submandibularis (3)
nach i.v.-Applikation

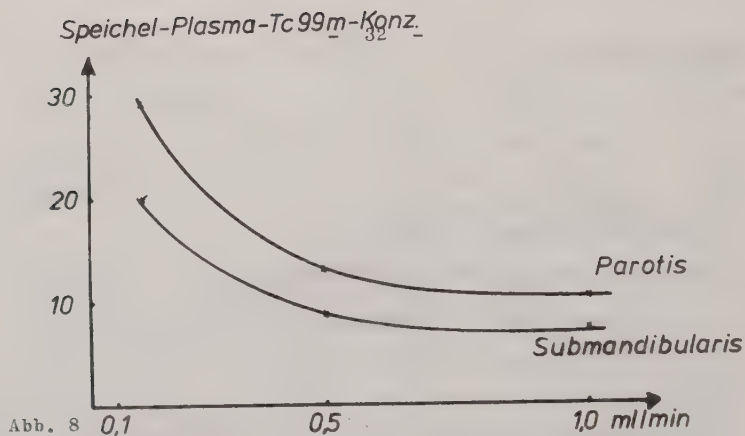
(3): Aktivität in der Mundbodenregion

Pfeil bedeutet Zufuhr von 500mg Perchlorat

(nach Harden 1967₁)

Die Konzentration von Tc-99m-Pertechnetat im Sekret der Speicheldrüsen ist wie die des Jodids von der Speichelflußrate abhängig, wobei sie die größten Werte bei geringer Speichelflußmenge und umgekehrt erreicht (Alexander 1966, Harden 1967₂, Lazarus 1971, Stephen 1973).

Stephen und Mit. (1973) untersuchten bei 23 Untersuchungspersonen die Tc-99m-Konzentration im Parotis- sowie Submandibular-Speichel bei 3 unterschiedlichen Speichelflußraten, wobei der Speichelfluß von einem Ruhewert von 0.1ml/min durch Stimulierung mit Zitronensaft auf 1.0ml/min angehoben wurde. Abb. 7 zeigt graphisch den mit steigendem Speichelfluß fallenden Gehalt an Isotop im Sekret beider Drüsen.



Zusammenhang von Speichelfluß und Konzentrationsgradienten
für Tc-99m für Parotis und Submandibularis
(nach Stephen 1973)

Es liegen auch Untersuchungen über den Einfluß von pharmakologischen Substanzen auf das Pertechnetat-Sekretions- und Akkumulierungsvermögen der Speicheldrüsen vor. So kommt es bei Anwendung von Pilocarpin über eine Vermehrung der Speichelsekretion zu einem Verdünnungseffekt des sezernierten Nuklids und aufgrund der gesteigerten Ausscheidung zu einem herabgesetzten Gehalt in den Drüsen. Börner (1972₂) fand eine Steigerung des Speichelflusses auf das 25fache des Ruhewertes und ein Anwachsen der durchschnittlichen Ausscheidungsgeschwindigkeit für Pertechnetat auf das 3.3fache.

Nach subkutaner Injektion von Atropin war kein signifikanter Unterschied in der Isotopenaufnahme weder durch

die Schilddrüse noch die Speicheldrüsen feststellbar. Durch Hemmung des Speichelflusses war in der Mundbodenregion beträchtlich weniger Aktivität aufzufinden, was auch in diagnostischer Hinsicht bei Beurteilung der Drüsen von Vorteil ist. Die Aufnahmewerte von Tc-99m für die einzelnen Speicheldrüsen nach der Atropin-Applikation wichen nicht von denen ohne Zufuhr dieser Substanz ab (Harden 1967). Atropin hat weder Einfluß auf die Durchblutung der Speicheldrüsen noch auf die Isotopen-Anreicherung, sondern wirkt via Ausscheidungshemmung (Münzel 1971).

Anwendung von Perchlorat vor bzw. nach Applikation radioaktiven Pertechnetats setzt die Konzentration dieses Isotops in den Speicheldrüsen und ihrem Sekret herab (Harden 1967₁, Sohrsdal 1969). Dieses verdrängt sehr wahrscheinlich durch kompetitive Hemmung das Pertechnetat aus den Zellen der Speicheldrüsen, ein Effekt, den es auch auf die Jodid-Anreicherung und -Sekretion ausübt. Unmittelbar nach Applikation von Perchlorat zeigt sich bei normalem oder erhöhtem Speichelfluß zunächst eine erhöhte Tc-99m-Konzentration im Sekret, diese Wirkung des Perchlorats kann bei herabgesetzter Sekretionsrate verzögert auftreten. Darauf folgt eine Verarmung von Pertechnetat auch im Sekret infolge mangelnder Speicherung im Drüsengewebe (Börner 1972₂).

Die Clearance für Pertechnetat variiert ebenfalls mit dem Speichelfluß. Bei großen Speichelflußraten findet sich eine große Tc-99m-Clearance, bei geringem Speichelfluß kleine Clearance (Harden 1967₂, Stephen 1973). Harden untersuchte dieses

Verhalten an 26 menschlichen Versuchspersonen bei 3 unterschiedlichen Speichelflüssen. Dieser wurde ausgehend von einem Ruhewert von $0.06 \pm 0.007 \text{ ml/min}$ durch Stimulierung mit Fruchtkaugummi bzw. Zitronensaft auf $0.53 \pm 0.061 \text{ ml/min}$ bzw. $1.51 \pm 0.123 \text{ ml/min}$ angehoben und hatte eine Zunahme der Speichel-TcO-Clearance von einem Ruhewert von $2.2 \pm 0.28 \text{ ml/min}$ auf 4.7 ± 0.41 bzw. 7.1 ± 0.63 zur Folge. Die Relation der Werte von Jodid-Clearance zu der für Pertechneat betrug stets 2 : 1 und blieb bei sich änderndem Speichelfluß konstant.

Geschlechtsunterschiede beeinflussen die Konzentration bestimmter Elektrolyte im menschlichen Speichel. So fand Hugoson 1972 (zit. nach Magnusson 1975) für Kalium und Kalzium während der Gravidität ansteigende Konzentrationen sowohl für Ruhe- als auch stimulierten Parotis-Speichel, abfallende Konzentrationen post partum. Llach (1960) beschreibt bei der Maus einen geschlechtlichen Dimorphismus der Speicheldrüsen und stellt eine differente Fähigkeit zur Jodkonzentrierung fest. Lazarus und Mit. (1971) dehnten solche Untersuchungen für Jodid und Pertechneat auf den Menschen aus. Abgesehen von unterschiedlichen Speichelflußraten auf Stimulation konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der Speicherung der Jod- und Technetium-Nuklide festgestellt werden. (Abb. 9)

Speichel/Plasma-Tc

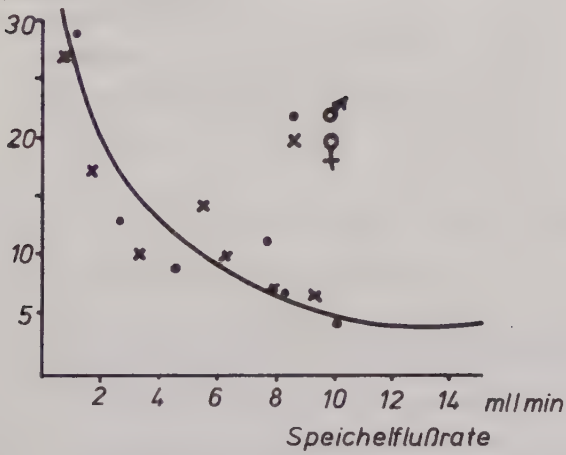


Abb. 9

Beziehung zwischen Konzentrationsgradient für Tc-99m
und Speichelflußrate bei den Geschlechtern beim Menschen

(nach Lazarus 1971)

(Gesamtspeichel)

3. Untersuchungen zur Lokalisationsbestimmung der Pertechnetat-konzentrierenden Strukturen

Kessler und Mit. (1971) suchten auf histoautoradiographischem Wege eine mikroskopische Bestätigung der auf Grund klinischer Anwendung von Pertechnetat sich ergebenden Annahme, dieses Isotop werde entsprechend wie Jodid ebenfalls in den Schalt- und Streifenstücken der Drüsenausführungsgänge (Brands 1971, u.a.) gespeichert. Kessler wählte als Untersuchungsobjekt die Glandula parotis des Hundes. Es stellte sich heraus, daß der Zeitpunkt der größten Anreicherung des Nuklids etwa 60 Min. nach seiner Applikation eintrat. Gewebe, das bereits 20 Min. nach der Injektion des Isotops untersucht wurde, zeigte noch keine Aktivitätsanreicherung, während Gewebeproben nach 90 Min. bereits wieder einen deutlichen Abfall der Aktivität aufwiesen. Wesentlichstes Versuchsergebnis war jedoch die Feststellung im autoradiographischen Bild, daß Pertechnetat selektiv in den funktionstüchtigen Teilen des Parenchyms der Ohrspeicheldrüse beim Hund akkumuliert wird. Wegen der Kleinheit der verwendeten Emulsionskörper war eine quantitative Bestimmung aber nicht möglich. Der Zeitpunkt von 60 Min. p.i., bei dem das Maximum der Aktivität auftrat, findet Bestätigung bei Börner (1965) und Kessler-Schmitt-Otto (1969). Über die Verteilung von Tc-99m-Pertechnetat in der Parotis-Drüse des Menschen liegt eine autoradiographische Untersuchung von Theuring (1972) vor. Die untersuchte Drüse wies einen Tumor auf (Cystadenolymphom), von dem durch szintigraphische Aufnahmen bereits bekannt war, daß er dem gesunden Drüsengewebe gegenüber vermehrt das

Radionuklid speichert. Untersuchung von Schnitten, die sowohl Tumorgewebe als auch benachbartes gesundes Drüsengewebe enthielten, zeigte beim nicht erkrankten Drüsengewebe bevorzugte autoradiographische Schwärzung über dem Drüsenepithel, eine geringere über dem interstitiellen Bindegewebe. Die bereits szintigraphisch festgestellte größere Nuklideinlagerung im Tumorbereich wurde in den histologischen Schnitten bestätigt. Es ließen sich quantitative Unterschiede der Isotopeneinlagerung in den verschiedenen Tumorbereichen feststellen.

4. Plasma-Jod-Konzentration und Pertechnetat

Konzentrierung (Abb. 10)

Harden und Mit. (1968) untersuchten die Wirkung steigender Plasma-Jod-Konzentration auf das Vermögen der menschlichen Speicheldrüsen, Pertechnetat zu rafften. Zu diesem Zweck erhöhten sie die Plasma-Konzentration für anorganisches Jod ausgehend von einem Normalwert von $0.21 \pm 0.03 \text{ g/100ml}$ auf $12.200 \pm 1.3 \text{ g/100ml}$. Jeweils unter Ruhebedingungen sowie unter Stimulation mit Fruchtgummi bzw. Zitronensaft wurden die entsprechenden Werte der Speichelflußrate, des Speichel-Plasma-Tc-99m-Konzentrationsgradienten sowie der Clearance bestimmt. Mit steigendem Spiegel von anorganischem Jod im Blut fiel der Konzentrationsgradient ab:

von einem Wert von 50.8 ± 7.57 bei Speichelfluß von $0.05 \text{ 0.008 ml/min}$ und Plasmajod (an) 0.21 g/100ml ab auf eine Größe von 7.8 3.4 (Speichelfluß $0.07 \pm 0.013 \text{ ml/min}$ und Plasmajod (an) $12.200 \pm 1.30 \text{ g/100ml}$).

Gleichsinniges Verhalten zeigte sich bei Anregung des Speichelflusses mit den verschiedenen Stimulantien. Die Pertechnetat-Clearance war wiederum mehr oder weniger direkt proportional dem Speichelfluß. Bei täglicher Zufuhr von 6.0 mg anorg. Jods aber nahm auch sie kleinere Werte an.

Harden und Mit. fanden also, daß der Konzentrationsgradient für Technetium-Pertechnetat fällt, wenn der Spiegel an anorg. Jod im Blut 1 mEq/ltr. übersteigt. Burgen und Seeman zeigten ein gleiches Verhalten beim

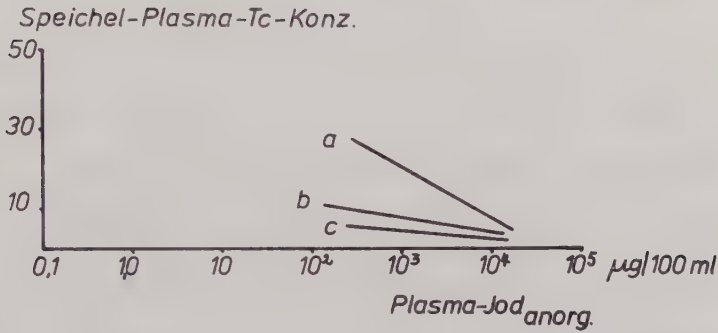


Abb. 10

Konzentrationsgradient für Pertechnetat (Parotisspeichel)
in Abhängigkeit vom Spiegel anorgan. Jods im Blut

a: Speichelfluß bei Ruhebedingungen

b: " " Stimulierung durch Fruchtgummi

c: " " Stimulierung durch Zitronensaft

(nach Harden 1968)

Hund auf, wo schon eine Plasma-Konz. an anorgan. Jod von 0.5 mEq/ltr. eine Depression der Speichel/Plasma-Relation der Pertechetat-Konzentration zur Folge hatte (nach Harden 1968).

Im Kleinerwerden dieses Konzentrationsverhältnisses bei steigenden Plasma-Jod-Konzentrationen sahen Harden und Mit. einen Beweis für die Ansicht, Jodid und Pertechetat würden durch einen einander entsprechenden Mechanismus transportiert, denn in Folge der begrenzten Zahl der Lokalisationspunkte in den Speicheldrüsen wird dieser Mechanismus bei steigender Konzentration der darum konkurrierenden Ionen abgesättigt. Auch für die Speicheldrüsen der Maus konnte Hemmung der Pertechetat-Aufnahme durch vorher appliziertes Jodid aufgezeigt werden (nach Harden 1968).

Folglich teilen sich Pertechetat und Jodid bei Tier und Mensch einen wahrscheinlich gemeinsamen Mechanismus.

IV. Eigene Untersuchungen zum Jod-131- und Technetium- 99m-Pertechnetat-Speicherungsvermögen der Speicheldrüsen

In Anbetracht der vorliegenden, mit unterschiedlichen Methoden erarbeiteten Ergebnisse zum Verhalten von Jod-131 bzw. Technetium-99m in den Kopfspeicheldrüsen erschien es sinnvoll, in einer neuen Untersuchungsreihe im Tierexperiment das Verhalten dieser Isotope zu untersuchen. Im Besonderen war es das Ziel dieser Untersuchungsreihe, Aufschluß darüber zu erhalten, ob eine aktive Anreicherung der applizierten Isotope in den untersuchten Speicheldrüsen vorkommt und wie groß gegebenenfalls diese Anreicherung im Vergleich zu anderen Gewebsarten ist. Weiterhin sollte untersucht werden, ob das möglicherweise angereicherte Nuklid in das Drüsengewebe inkorporiert wird oder lediglich in ungebundener Form vorliegt.

Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden an Kaninchen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 2 - 2,5 kg durchgeführt. Bei 12 Versuchstieren wurde J-131, bei 10 Versuchstieren Technetium-99m in Pertechnetat-Form verabreicht. Die jeweils applizierte Dosis des radioaktiven Nuklids betrug 1 mCi, wobei hiervon Jod-131 in wässriger Lösung appliziert wurde. Technetium-99m wurde mit Kochsalz-Lösung aus einem handelsüblich erhältlichen Molybdän-Technetiumgenerator unter sterilen Bedingungen eluiert. Die Substanzen wurden jeweils intravenös appliziert. Jeweils 60 Minuten nach der Applikation der Isotope wurden die Tiere mit

Nembutal (Pentobarbital) anaesthetisiert und die Glandula submandibularis einer Seite exzidiert. Hierbei wurden gleichzeitig Gewebestücke aus dem M. masseter und aus dem Platysma gewonnen. Ferner wurden Serumproben entnommen. Schließlich wurden die Tiere mit einer Überdosis des vorher verwendeten Barbiturats getötet.

Die Messung der Radioaktivität erfolgte in einem thallium-aktivierten Natrium-Jodid-Kristallbohrloch von 2 x 2 Zoll Ausmaß (Firma Siemens). Die Bestimmung der Jod-131-Aktivität erfolgte bei einer Fenstereinstellung zwischen 300 und 400 ke V, die der Technetium-99m-Aktivität bei einer Fenstereinstellung zwischen 100 und 180 keV. Im gleichen Bohrloch erfolgte auch unter weitgehend identischen messgeometrischen Bedingungen die Bestimmung der Standardaktivitäten.

Das Gewicht der in toto exzidierten Drüse wurde bestimmt, anschließend erfolgte die Entnahme von etwa 1 Gramm Drüsengewebe und die Bestimmung der darin enthaltenen Radioaktivität.

Ebenso wurden die entnommenen Muskelproben aus Platysma bzw. M. masseter in bezug auf ihren Aktivitätsgehalt pro Grammgewicht gemessen. Weiterhin wurde die in 0,5ml Serum enthaltene Aktivität festgestellt.

In weiteren Arbeitsgängen wurde das Speicheldrüsengewebe einer möglichst weitgehenden Zerkleinerung unterzogen. Zunächst wurde es mit scharfem Skalpell in möglichst kleine Stücke zerteilt und anschließend mit einem Rührwerk

zerkleinert. Das exzidierte Drüsengewebe erfuhr abschließend eine Homogenisation in einem Zellhomogenisator. Nach Zentrifugieren des erhaltenen Homogenats erfolgte Auftragung des Überstands auf einer Filtrations säule (Sephadex G 75, Tc-99m: 1 x 50 cm; J-131: 3 x 150 cm). Das aufgetragene Homogenat wurde mit einer Pufferlösung (0,005 M Borat; 0,1 M NaCl; pH 8,0) eluiert, wobei das Eluat in Fraktionen zu je 5ml aufgefangen wurde. Die Aktivität in den einzelnen Fraktionen wurde wie oben angegeben gemessen.

Bei den Versuchen mit 99m Technetium wurde außerdem in einer weiteren Probe Drüsenhomogenat in Parallelansätzen eine Gelfiltration unter Zusatz von Äthylendinitrolotetraacetat (Titriplex 0.1M) zum Elutionspuffer vorgenommen.

In derselben Weise wurde das entnommene Muskelgewebe homogenisiert und über eine Sephadex G 75 - Säule mit den gleichen Ausmaßen und unter identischen Bedingungen eluiert.

Ergebnisse

1) Versuche mit Jod-131

Hierbei zeigte sich, daß das Jod-Isotop 131 in der Glandula Submandibularis der Versuchstiere in einem wesentlich höheren Maße nachzuweisen ist als im umgebenden Gewebe.

Pro Gramm Speicheldrüsengewebe wurden nach Applikation von 1 mCi Jod-131 nach 60 Minuten 0,9 - 1,3 μ Ci Jod-131 gemessen. Im Vergleich hierzu betrug die Dosis pro 1 Gramm Muskelgewebe nur 0,15 - 0,4 μ Ci. Es ergab sich somit eine

Relation von Gehalt an radioaktivem Jod in der Speicheldrüse im Vergleich zur Muskulatur in einer Größenordnung von 3 : 1. Auf das gesamte Drüsengewebe umgerechnet befanden sich 0.1 - 0.5 % der applizierten Dosis bei den einzelnen Versuchen in einer Gl. submandibularis. Der Gehalt des gesamten Blutvolumens an radioaktiver Aktivität des verwendeten Isotops lag bei 8 - 18 % der Dosis. Der ebenfalls hieraus zu errechnende Quotient aus μCi Aktivität pro Gramm Drüsengewicht und μCi pro Gramm Serum betrug 1.3 ± 0.4 . Bei der Gelfiltration des homogenisierten Drüsengewebes fand sich regelmäßig die Aktivität bei ca. 40 gemessenen Fraktionen (eine Fraktion bestand aus 10 Gläsern zu je 5 ml Eluat) im Bereich zwischen der 27. und 34. Fraktion. Der densitometrisch nachgewiesene Proteinanteil lag zwischen der 7. und 9. Fraktion. Es ergab sich hieraus, daß die gesamte in den Glandulae submandibulares nachweisbare Aktivität an Jod-131 in Ionenform vorlag und daß im Bereich der Proteinfraction keine nennenswerte Radioaktivität gemessen werden konnte. Eine Inkorporation in drüseneigene Proteine fand also während der Versuchsdauer nicht statt.

Versuch	$\frac{\text{ipm}}{\text{gr. Drüse}}$	$\frac{\mu\text{Ci}}{\text{gr. Drüse}}$	$\frac{\text{ipm}}{\text{gr. Muskel}}$	$\frac{\mu\text{Ci}}{\text{gr. Muskel}}$	$\frac{\mu\text{Ci}}{\text{gr. Drüse}}$	$\frac{\text{ipm}}{\text{ml Serum}}$	$\frac{\mu\text{Ci}}{\text{ml Serum}}$	$\frac{\mu\text{Ci}}{\text{gr. Drüse}}$
1.	485 100	1.42	131800	0.38	3.7	376 000	1.1	1.3
2.	340 600	0.89	73 200	0.17	4.7	264 000	0.6	1.3
3.	354 000	0.83	89 400	0.21	3.9	298 000	0.7	1.2
4.	331 900	0.90	110 250	0.29	2.9	220 200	0.6	1.6
5.	276 000	0.80	86 100	0.25	3.2	321 000	0.9	0.9
6.	232 900	0.73	69 200	0.22	3.3	224 200	0.7	1.0
7.	660 100	1.2	235 200	0.41	2.9	600 400	1.1	1.1
8.	232 100	1.2	76 500	0.42	3.0	180 400	1.0	1.3
9.	211 800	1.2	59 700	0.35	3.7	136 500	0.8	1.5
10.	405 000	0.7	122 600	0.23	3.3	274 200	0.5	1.4
11.	482 100	1.40	138 000	0.40	3.6	275 800	0.8	1.7
12.	445 000	1.39	128 200	0.39	3.5	265 800	0.8	1.2
Mittelwerte:	371 400	1.05	117 800	0.31	3.5	301 800	0.7	1.3

Tabelle 3

Tierversuche am Kaninchen mit ^{131}Jod ; die Tabelle zeigt den Gehalt an Isotop in Impulsen pro Minute (ipm) und μCi in Muskel (Platysma, Masseter), Speicheldrüsen (Gl. submandibularis) und Blutserum.

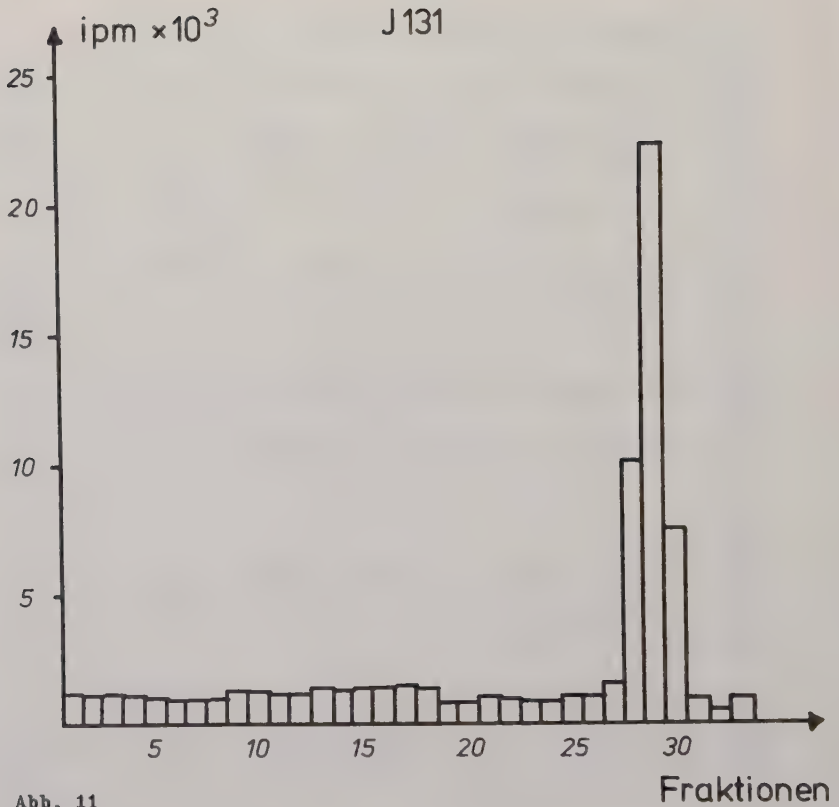


Abb. 11

Homogenisiertes, J-131-haltiges Speicheldrüsengewebe
wird durch Gelfiltration aufgetrennt.

Ordinate: Impulse pro Minute

Abszisse: je 10 Fraktionen zu 80 Tropfen Fluat

Annähernd die gesamte Aktivität erscheint in der
Ionenfraktion.

2) Versuche mit Tc-99m Pertechnetat

Die Messung der Radioaktivität im Drüsen- bzw. Muskelgewebe und im Blut nach Applikation von 1 mCi Technetium-Pertechnetat unter Berücksichtigung der Halbwertszeit zeigte auch hier, daß die Glandula submandibularis des Kaninchens die Fähigkeit besitzt, Technetium-99m in starkem Maße anzureichern. Die Relation der Aktivität pro Gramm Drüse im Vergleich zu der im Muskelgewebe enthaltenen betrug 2 : 1. Die Berechnung der gespeicherten Aktivität in 1 Gramm Drüsengewebe ergab für die Gl. submandibularis Werte zwischen 1.2 und 1.6 $\mu\text{Ci}/\text{gr}$ Drüse. Der quantitative Gehalt des Isotops in der Muskulatur von Platysma und Masseter belief sich auf 0.6 - 0.8 $\mu\text{Ci}/\text{gr}$ Gewebe. In der gesamten Speicheldrüse fand sich ein Anteil von 0.2 - 0.7 % der applizierten Dosis, im gesamten errechneten Blutvolumen befanden sich noch 10 - 16 % der applizierten Aktivität zum Zeitpunkt der Drüsenextirpation.

Bei der Gelfiltration des homogenisierten Drüsengewebes nach Verabreichung von 99m Technetium fand sich im Eluat regelmäßig eine Verteilung in 2 Fraktionsgruppen. Die erste Fraktionsgruppe, deren Maximum zwischen der 5. und 10. Fraktion lag, enthielt etwa 25 - 30 % der aufgetragenen Radioaktivität. Die restliche Aktivität fand sich in Fraktion 26 bis 34. Hierbei handelte es sich um die Ionenfraktion. Densitometrische Untersuchungen zeigten, daß gerade im Bereich zwischen der 5. und 10. Fraktion auch der Proteinanteil des Homogenats erschien. Es zeigte sich also, daß etwa 25 - 30 % des Technetium-Pertechnetats bei der Gelfiltration mit dem Proteinanteil wanderten.

Zur Abklärung der Art der Bindung des $^{99m}\text{Pertechnetats}$ an die Drüseneiweißkörper wurde dem Elutionspuffer in Parallelansätzen Äthylendinitrolotetraacetat (0.1 molar) zugesetzt. Bei Messung der unter diesen Bedingungen eluierten Fraktion zeigte sich, daß der erste im Eluat auftretende Anteil der Radioaktivität, der ursprünglich mit der Proteinfraction gewandert war, nicht mehr nachweisbar war. Die gesamte Aktivität fand sich in der Ionenfraktion (25. - 34. Fraktion).

Versuche	$\frac{\mu\text{Ci}}{\text{gr. Drüse}}$	$\frac{\text{ipm}}{\text{gr. Drüse}}$	$\frac{\mu\text{Ci}}{\text{gr. Drüse}}$	$\frac{\text{ipm}}{\text{gr. Muskel}}$	$\frac{\mu\text{Ci}}{\text{gr. Muskel}}$	$\frac{\mu\text{Ci}}{\text{gr. Drüse}}$	$\frac{\text{ipm}}{\text{ml Serum}}$	$\frac{\mu\text{Ci}}{\text{ml Serum}}$	$\frac{\mu\text{Ci}}{\text{gr. Drüse}}$	$\frac{\mu\text{Ci}}{\text{ml Serum}}$
1.	1.35	393 000	1.35	178 000	0.62	2.2	277 000	0.95	1.42	
2.	1.40	298 000	1.40	148 000	0.70	2.0	191 000	0.90	1.55	
3.	1.16	462 000	1.16	306 000	0.77	1.5	318 000	0.80	1.44	
4.	1.38	280 000	1.38	139 000	0.69	2.0	202 000	1.00	1.38	
5.	1.20	287 000	1.20	150 000	0.69	1.9	179 000	0.75	1.60	
6.	1.55	314 000	1.55	105 000	0.52	3.0	192 500	0.95	1.63	
7.	1.20	365 000	1.20	202 000	0.67	1.8	243 000	0.80	1.50	
8.	1.53	292 000	1.53	145 000	0.76	2.0	200 500	1.05	1.45	
9.	1.45	358 000	1.45	177 000	0.72	2.0	237 000	0.96	1.50	
10.	1.64	522 000	1.64	176 000	0.55	3.0	334 000	1.05	1.55	
mittelwerte:	1.38	357 000	1.38	172 600	0.66	2.1	237 000	0.9	1.5	

- 49 -

Tabelle 4

Tierversuche am Kaninchen mit Tc-99m-Pertechnetat; die Tabelle zeigt den Gehalt an Isotop in Impulsen pro Minute (ipm) und μCi in Muskel (Platysma, Masseter), Speicheldrüsen (Gl. submandibularis) und Blutserum

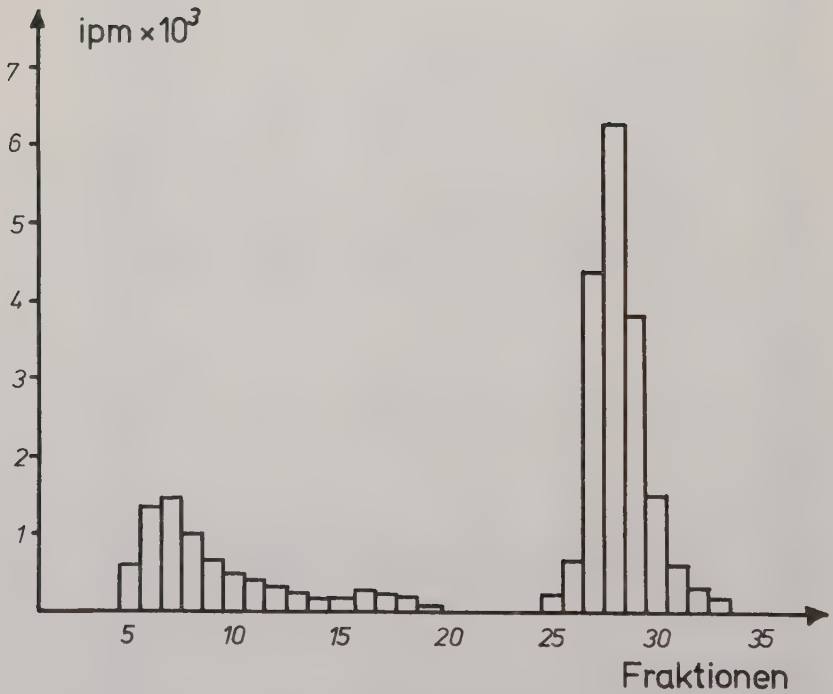


Abb. 12

Auftrennung homogenisierten, mit Pertechnetat versehenen
Speicheldrüsengewebes durch Gelfiltration

25 - 30 % der Aktivität erscheinen zusammen mit dem
Proteinanteil, der Rest erscheint in Ionenform.

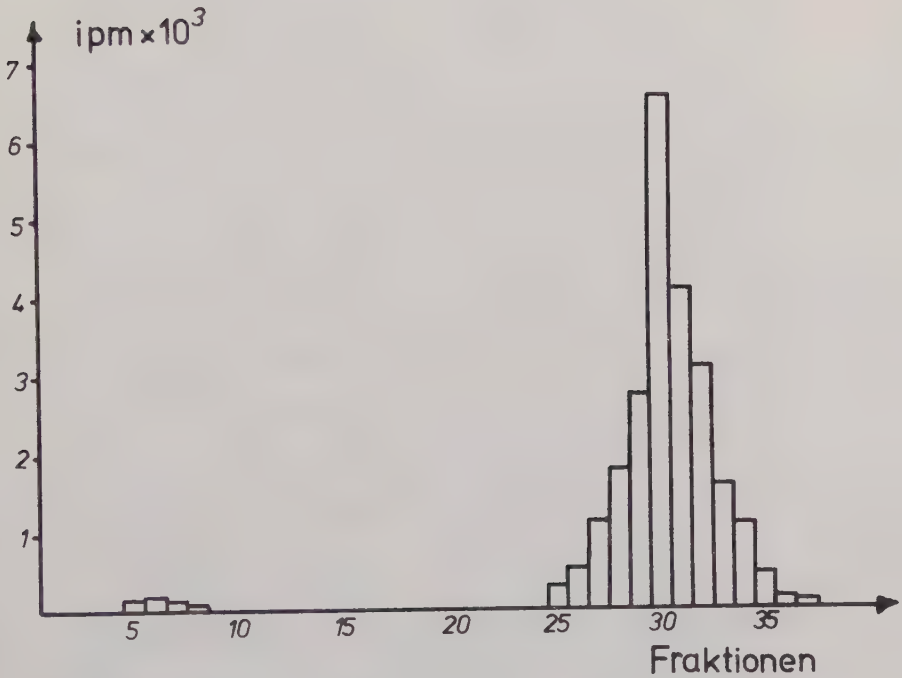


Abb. 13

Auftrennung Pertechneetat enthaltenden Speicheldrüsen-
homogenats in Anwesenheit von Titriplex

Die gesamte Aktivität liegt in der Ionenfraktion vor.

V. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war, durch Untersuchungen mit zwei radioaktiven Isotopen - J-131 und Technetium-99m - nähere Erkenntnisse über die Jod- und Technetium-Speicherungsvorgänge der Gl. submandibularis im Tierexperiment am Kaninchen zu gewinnen. Da beide Nuklide zur Szintigraphie benützt werden können, besteht somit auch ein klinisches Interesse an dieser Fragestellung.

Frühere Untersuchungen hatten bereits zu dem Schluß geführt, daß verschiedene extrathyreoidale Gewebe die Fähigkeit besitzen, Jod selektiv anzuspeichern bzw. zu sezernieren, so etwa Mamma, Plexus choroideus, Ciliarkörper, Dünndarm, Speicheldrüsen (Wolff 1964). Während bei den Arbeiten der ersten Untersucher stabiles Jod verwendet wurde (Lipschitz 1929, Barkan und Leistner 1929), brachten Schiff und Mit. (1947) dies in radioaktiver Form in Anwendung, um das Verhalten der Speicheldrüsen gegenüber Jod aufzuklären.

In der Folgezeit versuchte man, nähere Aufschlüsse vor allem durch Tierexperimente zu erhalten (Cohen 1955, Logothetopoulos 1956, Cohen-Myant 1959). Bei diesen Arbeiten ergab sich folgender Aspekt: Es fanden sich bei den verschiedenen untersuchten Tierarten Unterschiede hinsichtlich des Vermögens, Jod zu speichern und in einer dem Blutserum vergleichsweise höheren Konzentration im Speichel zu sezernieren. Sie fanden selbst innerhalb einer Tierart Differenzen der einzelnen Speicheldrüsen in ihrem Verhalten Jod gegenüber. So wurden etwa bei der Ratte beim Vergleich des Jod-Gehalts von Drüsengewebe

und Serum Werte kleiner 1 gefunden.

Die eigenen Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Verhalten der Submandibular-Drüsen des Kaninchens gegenüber radioaktiv markiertem Jod. Bei den Versuchstieren fand sich nach einer Versuchsdauer von 1 Std. noch ein Betrag von 8 - 18 % der verabreichten Aktivität im Kreislauf. Diese Werte liegen mit denen von Mc Afee-Fueger (1964) in Übereinstimmung. Bei Berechnung des Aktivitätsgehalts pro Gramm Drüse ergaben sich Werte zwischen 0.8 - 1.3 $\mu\text{Ci}/\text{gr}$, für Muskulatur 0.2 - 0.5 $\mu\text{Ci}/\text{gr}$. Gewebe der Gl. submandibularis enthielt also durchschnittlich einen dreimal höheren Aktivitätsgehalt. Dies zeigt, daß Jod in einer seiner Nachbarschaft (Kaumuskulatur) vergleichsweise konzentrierteren Form auftritt. Wurden der Gehalt an Isotop pro ml Serum mit den entsprechenden Daten pro Gramm Drüse verglichen, ergab sich ein positives Verhältnis zu Gunsten der Speicheldrüsen. Jod tritt demnach in der Submandibular-Drüse des Kaninchens in einer dem Serum gegenüber höheren Konzentration auf. Diese Tatsache bekräftigt die Ansicht, daß es sich bei diesem Konzentrierungsvermögen um einen aktiven Transportmechanismus handelt.

Zu anderen Ergebnissen kamen Cohen-Myant (1959) bei ihren Experimenten am Kaninchen. Ihren Arbeiten zufolge ist die Submandibular-Drüse beim Kaninchen nicht in der Lage, Jod zu speichern. Sie fanden für den Quotienten der Jod-Konzentration Speicheldrüsen/Serum bei allen Drüsen - ausgenommen denen des weichen Gummens - Werte kleiner 1. Eine Erklärung dieser Abweichungen von den in dieser

Arbeit erhaltenen Ergebnissen liegt wahrscheinlich in der von Cohen-Myant angewendeten Methode. Das Radionuklid wurde von ihnen intraperitoneal appliziert, die Drüsenausführungsgänge mit Nylon-Tubussen kannuliert, wodurch möglicherweise die Sekretion beeinflusst wurde. Schließlich wurde die Speichelsekretion mit Pilocarpin stimuliert und führte sehr wahrscheinlich zu einer Verarmung der Drüsen an Jod. Es finden sich auch keine Angaben, zu welchem Zeitpunkt die Drüsen zur Untersuchung extirpiert wurden. Auch blieb während der Versuche von Cohen-Myant die Serum-Jod-Konzentration nicht konstant sondern schwankte nach Angabe der Autoren um 20 % und nahm daher sicher Einfluß auf die Speichel- bzw. Drüsen/Serum-Werte. Zudem wurden die Blut-Jod-Konzentrationen nur in Intervallen von 10 - 20 min bestimmt, die dazwischen liegenden Werte zur Berechnung obiger Quotienten durch Interpolation errechnet.

Wie die Arbeiten von Schiff (1947), Myant (1950), Freinkel (1953), Gerbaulet (1956), Mason (1967), Lazarus (1971) u.a. in Übereinstimmung mit eigenen Untersuchungen zeigten, erfolgt der Jodtransport in die Speicheldrüsen entgegen einen Konzentrationsgradienten. Es handelt sich hier also um einen aktiven Vorgang, was weiterhin durch die Tatsache unterstrichen wird, daß dieser Vorgang von energieproduzierenden Stoffwechselvorgängen abhängig ist.

Zur Aufrechterhaltung des Jod-Konzentrierungsmechanismus ist das Funktionieren der oxydativen Phosphorylierung notwendig (Wolff 1964, Fletcher 1956). Die Jod-Speicherung der Speicheldrüsen wird etwa durch 2.4.-dinitrophenol

beeinträchtigt (Fletcher (1956)). Allem Anschein nach ist also zur Aufrechterhaltung dieses Mechanismus Energie notwendig. Die Herzglykoside, welche ebenfalls die Jodkonzentrierung in den Speicheldrüsen herabzusetzen vermögen, scheinen auf dem Umweg über eine Hemmung der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -erfordernden ATP-ase-Aktivität zu wirken (Wolff 1964). Durch Erhöhung der extrazellulären K^+ -Konzentration konnte diese Glykosid-Wirkung wieder rückgängig gemacht werden (Wolff und Maurey 1961). Bei den genannten Autoren gelang der Nachweis, daß sich Jod-Konzentrierung als Funktion der extrazellulären K^+ -Konzentration darstellt. Nach Wolff (1961) treten die Glykoside mit K^+ in Wechselwirkung. Man vermutet, daß K^+ für die Aufrechterhaltung einer für den Jod-Transport notwendigen Potentialdifferenz oder eines Transportmechanismus, dessen Enzymsystem K^+ -Ionen benötigt, sorgt.

Wolff und Maurey (1961) gelang es auch, für diesen Mechanismus ein Transportmaximum nachzuweisen. Verschiedene jodkonzentrierende Gewebe, darunter auch Maus-Submandibularis, wurden in ein Medium mit steigender Jod-Konzentration gegeben, und der Quotient aus den Jod-Konzentrationen im Gewebe/ Medium wurde bestimmt. Mit steigender Jod-Konzentration stellte sich der Quotient auf eine Konstante ein, die bei den verschiedenen Geweben differierte. Interessant ist jedoch, daß die halbe Sättigung dieses Mechanismus bei einer Konzentration erreicht wurde, die für alle Gewebe in der gleichen Größenordnung lag.

Aktiver Transport kann kompetitiv gehemmt werden. So kann die Jod-Konzentrierung der Speicheldrüsen

durch Ionen wie F^- , SCN^- , NO_3^- , TcO_4^- herabgesetzt werden (Edwards 1954, Fletcher 1956, Wolff 1964 u.a.). Für ClO_4^- , SCN^- und NO_3^- wies Fletcher nach Anwendung eines Ionen-gemisches Summation der Einzeleffekte und damit einen wahrscheinlich gemeinsamen Mechanismus nach. Auch Thiocyanat und Perchlorat werden im menschlichen Speichel dem Serum gegenüber konzentriert (Edwards 1954). Dieser Thiocyanatspiegel im Speichel konnte durch Gabe von Perchlorat, Jodid und Nitrat wieder herabgesetzt werden und durch weitere Dosen Thiocyanat wieder gehoben werden, der ursprüngliche Speichel/ Plasma-Wert konnte jedoch nicht mehr hergestellt werden. Es scheint sich bei diesem Mechanismus also um einen kompetitiven Antagonismus um ein gemeinsames Transportsystem zu handeln. Dies unterstrichen auch autoradiographische Untersuchungen am Ganztier von Häusler und Mit. (1965) für Perchlorat und Jod. Es wurde ein unterschiedliches Verhalten von Schilddrüse und Speicheldrüsen gegenüber Jod festgestellt, je nachdem, ob Perchlorat vor oder nach der Gabe von Jod verabreicht wurde. Nach der Jodinjektion gegeben, konnte Jod mit dem zu diesem Zeitpunkt in der Schilddrüse schon organisch gebundenem Jod nicht mehr in Wechselwirkung treten. Perchlorat wirkte nur jodverdrängend, solange dieses als Ion vorlag. Dies läßt auf eine kompetitive Hemmwirkung des Perchlorats schließen, denn Perchlorat- und Jod-Ion haben zwar physikalisch-chemische Gemeinsamkeiten, aber verschiedene chemische Eigenschaften.

Kompetitive Hemmung ist jedoch nicht nur bei aktivem Transport vorhanden, sondern könnte auch bei

anderen diskutierten Theorien der Jodkonzentrierung - nämlich durch ein spezifisches Protein - auftreten (Häusler 1965). Jod und Perchlorat könnten sowohl bei der Besetzung der Bindungsstellen einer für den aktiven Transport sorgenden Überträgersubstanz als auch bei der Bildung einer spezifischen Proteinverbindung miteinander in den Wettbewerb treten.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die Konzentrierung von Jod im Speichel durch Rückresorption von Wasser und anderen Elektrolyten außer J zustande kommt. Burgen und Mit. (1958) unterstützten diese Ansicht, die Schalt- und Streifenstücke der Drüsen würden eine von den Azini sezernierte Flüssigkeit modifizieren. Gegenteiler Ansicht aber ist Fletcher (1956), der an Submandibularis-Schnitten, die in jodhaltige Pufferlösungen gegeben wurden, aufzeigte, daß dieses Drüsengewebe noch Jod aus dem umgebenden Medium aufnahm. Diese Tatsache läßt sich nur schwer durch alleinige Jod-Anreicherung infolge von Wasserrückresorption begreiflich machen. Auch Logothetopoulos (1956) tritt aufgrund autoradiographischer Untersuchungen für die Sezernierung von Jod durch die Duktus-Zellen ein. Die Geschwindigkeit, mit der J-131 nach intraarterieller Injektion im Speichel erscheint, stellt ein weiteres Argument für die J-Sekretion über die Duktus-Zellen dar (Burgen 1959). Hiermit liegt auch die von Burgen-Emmelin (1961; zit. nach Mason 1966) festgestellte Tatsache in Übereinstimmung. Nach deren Angaben besitzen die Duktus-Zellen eine reichliche Blutversorgung und eine höhere respiratorische Aktivität als die Azinus-Zellen. Jedoch

wird zusätzlich zu dieser Sekretion über die Schalt- und Streifenstücke eine solche über die Drüsenazini diskutiert (Mason 1966). Diese Theorie, verbunden mit Rückresorption bei größerer Permeabilität der Duktusmembran bei höherer Speichelflußrate kann nach Mason das Fallen der Speicheljod-Konzentration bei steigender Speichelflußrate und Einstellen auf ein konstantes Niveau erklären. Eine zusätzliche azinäre Jod-Sekretion schlossen auch Burgen-Emmelin (1961; zit. nach Mason 1966) nicht aus. Diese trete jedoch bei niedrigen Speichelflußraten nur wenig in Erscheinung, bei größerem Speichelfluß jedoch trete sie gegenüber der Duktussektretion in den Vordergrund.

Das im Speichel sezernierte Jod stammt somit mit großer Wahrscheinlichkeit restlos aus anorgan. Serumjod. Darin sind sich die meisten Autoren einig (Brown-Grant 1961, Fellingner 1956, Ferguson 1959, Myant 1960 u.a.). Am überzeugendsten gelang es Gerbaulet (1957, dies darzustellen.

Näheren Aufschluß über die Lokalisation des für die Jodkonzentrierung verantwortlichen Mechanismus versuchte man vor allem durch autoradiographische Methoden.

Logothetopoulos/Myant (1956) fanden in der Submandibularis-Drüse der Maus und des Hamsters den Konzentrationsort nicht in den Azini, sondern in den die Drüsenausführungsgänge auskleidenden Zellen lokalisiert.

Cohen (1955) fand beim Hamster Jod besonders in den proximalen, geringer jedoch in den distalen Teilen der Drüsenausführungsgänge lokalisiert. In der Parotisdrüse dagegen fand er nur den distalen Teil aktiv.

1959 bestätigten Burgen und Mit. die Erkenntnis, daß Isotope von Jod in der Lage sind, die Duktus-Epithelien der Speicheldrüsen zu passieren. Nur Duktus-Transfer konnte die kurze Latenz bis zum Erscheinen im Speichel erklären. Er fand jedoch die distalen Abschnitte der aktiven Regionen etwas weniger wirkungsvoll als die etwas medialer gelegenen.

Eine Reihe von Untersuchern beschäftigte sich mit der Frage, inwieweit das in den Speicheldrüsen angereicherte Jod in organisch gebundener Form vorliegt bzw. inwiefern Eiweißverbindungen mit dem Jodtransport in Verbindung stehen. Interessant wurde diese Frage vor allem, seit es Fawcett und Kirkwood (1954) geglückt war, aus Homogenisaten von Ratten-Submandibularis-Drüsen Monojodthyrosin zu synthetisieren. Auch Kumlien (1970) führt einige Autoren an, denen es gelang, aus Jod, Drüsenhomogenat und einem H_2O_2 -erzeugenden System Jod-Aminosäuren und Jod-Protein-Verbindungen herzustellen. Obwohl die meisten Autoren der Ansicht sind, das in den Speicheldrüsen und ihrem Sekret auftretende Jod sei nicht organisch gebunden, wird dennoch in der Literatur von - wenn auch geringen - proteingebundenen Jodanteilen berichtet.

Eigene Untersuchungen wurden an homogenisiertem Submandibulardrüsengewebe des Kaninchens unter Verwendung markierten Jods angestellt. Wurde das homogenisierte, mit Radionuklid versehene Drüsengewebe durch Molekülsiebe aufgetrennt, so wurde die Aktivität stets in einer Fraktion im Eluat wiedergefunden. Es konnte kein Protein-Jod-Komplex

nachgewiesen werden im Gegensatz zu einigen oben erwähnten Autoren, die derartige Verbindungen in wenn auch geringen Prozentanteilen entdeckten. Eine mögliche Erklärung stellt ein unterschiedlicher Gehalt an Speichel in den Drüsen dar, der fähig ist (Ilani 1961), unabhängig vom Drüsen- gewebe anorganisches Jod in proteingebundenes überzuführen.

Logothetopoulos (1956) stellt in den Drüsenhomo- genaten und im Speichel beim Hamster 90 % des dort kon- zentrierten Jods und 80 % des Thiocyanats als anorganisch fest. Fletcher (1956) findet in Maus-Speicheldrüsen kein organisch gebundenes Jod. Cohen (1959) erhält bei Parotis- und Submandibularis-Drüse des Menschen Werte von 99,5 und 95,5 % anorganischen Jods. Taurog (1959) stellt in seinen Untersuchungen nach J-131-Injektion fest, daß zu frühen Untersuchungszeitpunkten alles auftretende J-131 im Maus- Submandibularis-Gewebe anorganischer Natur ist. Bei Tieren, bei denen die Versuche bis zu 24 Std. ausgedehnt wurden, fand sich nach dieser Zeit ein Anteil von 1,4 - 6,3 % proteingebunden. Kumlien (1970) unterzog Homogenisate von Submandibularis, Sublingualis, Parotis von Maus, Ratte, Hamster, Meerschweinchen, Kaninchen zwei verschiedenen chromatographischen Verfahren. 1 Std. bzw. 1 Tag nach der verabreichten Testdosis konnten keine Jod-Protein-Ver- bindungen festgestellt werden mit Ausnahme der Parotis- bzw. Sublingual-Drüse beim Hamster von 0,5 %.

Kumlien (1970) brachte als anderen Aspekt einen Zusammen- hang zwischen Peroxydase-Aktivität und Jod-Transport in die Diskussion ein. Er untersuchte verschiedene Speichel- drüsen auf ihre Aktivität an Peroxydase und ihr Vermögen,

Jod zu konzentrieren, und stellte eine positive Korrelation zwischen beiden fest. Obwohl die Anwesenheit von Peroxydase seiner Ansicht nach eine gute Voraussetzung für die Bildung eines Jod-Protein-Komplexes darstellt, konnte ein solcher chromatographisch nicht nachgewiesen werden. Peroxydase muß in den Speicheldrüsen eine andere Funktion ausüben:

- a) P.o. und Jod bilden ein antibakterielles System
- b) P.o. ermöglicht Jod die Passage durch die Zellmembran (Kumlien)

Liebermann (1969; zit. nach Kumlien 1970) zeigte nämlich, daß Jodid Phospholipidmembranen nur in Gegenwart molekularen Jods passieren könne, J₃ könne den elektrischen Widerstand dieser Membranen herabsetzen. Nach Jendrasik (1969; zit. nach Kumlien 1970) könnte Peroxydase mit Lipidmembranen reagieren, ihre Struktur ändern und sie für Ionen und Protonen permeabel machen. Die Wirkung von Peroxydase könnte aber auch in der Oxydation von Jodid zu Jod und dadurch in der Förderung des Jod-Transports durch die Zellmembran bestehen.

Die physikalischen Charakteristiken von Tc-99m-Per technetat - das Fehlen einer primären Korpuskularstrahlung, kurze Halbwertszeit, saubere Gamma-Strahlung verbunden mit leichter technischer Herstellung - ließen seine Verwendung in der klinischen Diagnostik als sehr vorteilhaft erscheinen. In oxydierter Form - als Per technetat-Ion - verhält sich dieses Element, das 1937 von Segre entdeckt wurde (Mc Afee 1964), ähnlich wie Jodid und wird spezifisch in Schilddrüse, Magen und Speicheldrüsen

angereichert (Harper 1965, Mc Afee 1964, Smith 1964, Wolff 1964). Inzwischen wird es erfolgreich als Pertechne-
tation bei der Gehirn- und Schilddrüsen-Szintigraphie und
in Form eines stabilen Schwefel-Kolloids infolge von
Anreicherung im retikuloendothelialen System bei der
Darstellung von Leber und Knochenmark eingesetzt (Smith 1964).
Jedoch erfährt Technetium-99m im Gegensatz zum Jod in
der Schilddrüse keine organische Bindung (Alexander 1968,
Andros 1965). Wie Jodid steht Technetium im Perioden-
system in Gruppe 7 und besitzt mit diesem Element Ähnlich-
keiten hinsichtlich Feldstärke und Ionengröße (Alexander
1968).

Aller Wahrscheinlichkeit nach werden Jodid und Pertechne-
tation in den Speicheldrüsen von einem ähnlichen Mechanismus
transportiert. TcO_4^- wird wie J^- in einer dem Plasma
gegenüber konzentrierteren Form im Speichel sezerniert
(Andros 1965, Alexander 1966, Harden 1967₂), ebenso im
Drüsengewebe (Stephen 1973 u.a.). Wie für Jod geschildert,
sinkt auch der Konzentrationsgradient für Technetium mit
steigender Speichelflußrate (Alexander 1966, Harden 1967₂,
Lazarus 1971, Stephen 1973). Die Clearance der Speichel-
drüsen steigt wie für J^- auch für TcO_4^- mit wachsender
Speichelflußrate (Harden 1967₂, Stephen 1973). Das Ver-
hältnis der Clearance-Werte für J^- zu denen für TcO_4^-
blieb bei sich ändernden Speichelflußwerten konstant
(Harden 1967₂, Alexander 1968).

Ging der TcO_4^- -Applikation die Verabreichung von Perchlorat
voraus, wurde dieses Nuklid in den Speicheldrüsen nicht
mehr angereichert, was ja auch für Jodid zutrifft (Börner

1972₂, Harden 1967₁, Sohrsdal 1969). Erhöhung des Plasmaspiegels an anorganischem Jod ergab für die menschliche Glandula Parotis eine Erniedrigung der Konzentrationsgradienten für J^- wie für TcO_4^- und der entsprechenden Clearance-Werte (Harden 1968). Dies alles deutet auf das Vorhandensein eines aktiven Transportsystems hin, das durch Erhöhung der Ionen-Konzentrationen abgesättigt werden kann. Es bekräftigt die Ansicht von Burgen und Seeman (1957), das Transportsystem in den Speicheldrüsen könne nur unbegrenzt transportieren. Wolff (1964) und andere Autoren sind der Meinung, Jod und Technetium würden in Schild- und Speicheldrüse durch einen ähnlichen Mechanismus gerafft, nur eben mit dem Unterschied der organischen Bindung von Jod in der Schilddrüse. Interessanterweise haben nun Wolff & Maurey (1962) gezeigt, daß Jodid und Pertechnetat in der Schilddrüse beim Schaf ähnlich transportiert werden. Das Funktionieren dieses Transportsystems erfordert für beide Ionen zelluläre Integrität, K^+ und Energie. Der Transport beider Ionen konnte durch die gleichen Anionen gehemmt werden. Auch waren sich J^- und TcO_4^- einander wechselseitig inhibitorisch.

Harper und Mit. (zit. nach Harden 1968) wiesen an der Maus Hemmung der TcO_4^- - Aufnahme in die Speicheldrüsen durch vorher angewendetes Jodid nach. Diese Tatsachen lassen an einen - wenn nicht gemeinsamen - so doch ähnlichen Mechanismus für Jodid und Technetium-Pertechnetat denken.

Es wurde aufgrund eigener Untersuchungen an der Gl. submandibularis des Kaninchens gezeigt, daß auch hier TcO_4^-

gespeichert wird. Pertechetat wurde nach einer Versuchszeit von 1 Std., zu der erfahrungsgemäß - in Übereinstimmung mit Kessler (1971) - das Maximum der Aktivität vorlag, im Drüsengewebe um den Faktor 2 gegenüber dem benachbarten Muskelgewebe (Masseter, Platysma) konzentriert vorgefunden. Es wurden ebenfalls für den Quotienten Aktivität pro gr Drüsengewebe/ Aktivität pro ml Serum Werte von größer als 1 gefunden. Dies zeigt, daß Pertechetat durch einen aktiven Transportmechanismus entgegen ein Konzentrationsgefälle von den Submandibulardrüsen des Kaninchens gerafft wird.

Nicht nur aufgrund der Verteilung von TcO_4^- in verschiedenen Organen und Geweben - über die auf klinischem Wege durch die Szintigraphie von Speicheldrüsen, Schilddrüse, Magen etc. Kenntnisse erhalten wurden - schien also der Transport von J^- und TcO_4^- einander zu entsprechen.

Es wurden eine unterschiedliche Verteilung von TcO_4^- und Jodid im Gesamtorganismus gefunden. Nach Hays (1973₂) wird Pertechetat in einem größeren Volumen im Körper verteilt wie Jodid. Nach i.v.-Injektion ist die Konzentration von Pertechetat im Serum größer wie die für Jodid (Hays 1973₂). Auch Stephen konnte bei Tierversuchen ähnliches bestätigen (1970). Auch fiel hier die Plasma-Aktivität für J-131 wieder schneller ab als die von TcO_4^- , so daß nach 300 min die 99m-Tc-Aktivität doppelt so groß war wie die für J-131.

Diese gegenüber Jodid relativ hohe Serumkonzentration für Pertechetat kann beim Menschen durch Proteinbindung

im Serum erklärt werden. Nach Hays (1973₁) liegt Per-technetat im Serum in Proteinbindung vor. Wenn auch eine Beteiligung anderer Eiweißkörper hierbei nicht nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden konnte, ist im wesentlichen hierfür Albumin verantwortlich.

Hays zeigte, daß diese Proteinbindung durch Steigerung von Temperatur, pH oder Anwesenheit kompetitiver Moleküle wieder aufgelöst werden konnte. Bei Gelfiltration erwies sich jedoch nur ein kleiner Teil des TcO_4^- fest und möglicherweise irreversibel an Serum-Proteine gebunden. Wahrscheinlich hat diese Bindung an Bluteiweißkörper eine Vehikelfunktion bei der Verteilung des Pertechnetats in die Gewebe inne (Hays 1973₁). Auch nach Erkenntnissen von Andros und Wolff (nach Harper 1965) ist Tc-99m im Blut stärker an ein zirkulierendes Protein gebunden wie Jodid und wird im Organismus langsam in andere chemische Formen umgebaut, die seine Sekretion langsamer werden lassen.

Auch hinsichtlich ihres Ausscheidungsverhaltens unterscheiden sich beide Elemente nicht unwesentlich. Während bei thyroidektomierten Patienten J-131 innerhalb von 72 Std. zu 98 % im Urin ausgeschieden wird, hat während dieses Zeitraums die Ausscheidung i.v.-applizierten Pertechnetats im Urin seinen Abschluß gefunden. Während dieser 72 Std. wurden nicht mehr als 50 % der Dosis im Urin gefunden (Andros 1965). Das restliche Tc-99m verläßt den Körper über die Faeces.

Unterschiede zwischen TcO_4^- und J^- bestehen auch hinsichtlich des Ausmaßes der Konzentrierung in den Speicheldrüsen und ihrem Sekret. Untersuchungen beim Menschen haben eine

für Jodid größere Konzentrierung sowohl in den Drüsen als auch im Speichel aufgezeigt (Harden 1967₂, Alexander 1968, Börner 1972₂, Hays 1973₂, Lazarus 1973). Es wurde ein relativ konstantes Verhältnis für die Konzentrierung von Jodid und Pertechetat von 2 : 1 angegeben (Alexander 1966, Harden 1968, Börner 1972₂). McGill und Shimmins berichten auch von einem größeren Gehalt von J^- gegenüber TcO_4^- im Magensekret und in der Schilddrüse (nach Stephen 1973). Eine mögliche Erklärung liegt im unterschiedlichen Verhalten zu Serumproteinen.

Bei eigenen Untersuchungen an der Gl. submandibularis beim Kaninchen zeigte sich aber ein für Pertechetat stärker ausgeprägtes Konzentrationsvermögen wie für Jodid. Pro gr Drüsengewebe waren nur 0.9 - 1.3 μCi J-131, jedoch 1,2 - 1,6 μCi TcO_4^- enthalten. Dieser Sachverhalt bzw. diese Feststellung liegt jedoch in Einklang mit den Erkenntnissen von Wolff (1962) und Stephen (1970), welcher bei der Submandibular-Drüse der Maus einen größeren Technetium-99m-Pertechetat-Gehalt als Jodid-Gehalt feststellen konnte. Bei den menschlichen Speicheldrüsen wurde eine für Jodid größere Clearance gefunden wie für Technetium (Harden 1967₂, 1968, Alexander 1968, Stephen 1973). Eine Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten könnte nach Hays (1973₂) bestehen in:

1. der Serum-Protein-Bindung für TcO_4^-
2. differenter Lokalisation des Isotops innerhalb der Drüsen

Insbesondere die zweite Möglichkeit hat ihre Berechtigung,

seit Fridrich und Mit. (1970) und Meier-Ruge (1969) ein unterschiedliches Verhalten von Jodid und Pertechinetat in der Magenschleimhaut aufzeigten. TcO_4^- war in den Belegzellen, Jodid dagegen in den Hauptzellen vermehrt aufzufinden. Für die Speicheldrüsen wurde, ausgehend von den Ähnlichkeiten beider Isotope, auch für Pertechinetat eine Konzentrierung in den Schalt- und Streifenstücken der Drüsenausführungsgänge für wahrscheinlich gehalten (Stebner 1968, Brands 1971, Stephen 1971⁺). Kessler und Mit. (1971) gelang es auf gefrierschnittchromatographische Methode eine Speicherung in den Azinuszellen des Drüsenparenchyms festzustellen.

Im weiteren interessiert die Frage, inwiefern Pertechinetat an drüseneigene Substanzen fixiert wird. Eine solche Möglichkeit in Betracht zu ziehen, ist durchaus berechtigt, insbesondere da Harper (1965) noch nach 72 Std. p.i. von relativ hohen Werten von Tc-99m in der Leber berichtet. Nach elektrophoretischen Untersuchungen von Leberhomogenisat der Maus wanderte mit der Proteinfraction auch Tc-99m. Um einen derartigen Metabolismus bei den Speicheldrüsen aufzudecken bzw. auszuschließen, wurden in eigenen Untersuchungen Homogenisate der Kaninchen-Submandibular-Drüse - in der sich das Nuklid angereichert hatte - einer Gelfiltration unterzogen. Die eingesetzte Radioaktivität erschien im Eluat regelmäßig in 2 Fraktionen. Die erste enthielt dabei 20 - 30 % des applizierten Isotops und wurde mit einem Elutionsvolumen eluiert, das mit dem inneren Volumen der Trennsäule identisch war. Folglich war dieser Teil der applizierten Dosis Pertechinetat an

einen oder mehrere hochmolekulare Träger gebunden mit einem Molekulargewicht größer als 50 000. Der Rest von 70 - 75 % der Radioaktivität erschien zeitlich verzögert im Eluat gleichzeitig mit Cl-Ionen. Vermutlich besteht die Radioaktivität dieser Fraktion aus ungebundenem, freien Pertechmetat oder Technetium-Ionen, die durch Oxydation biologischen Materials zustande kam.

Wurde dem Elutionspuffer ein niedermolekularer Komplexbildner - etwa Äthylendinitrolotetraacetat (= Titriplex) beigelegt, erschien fast die gesamte Aktivität gemeinsam mit Cl-Ionen im Eluat. Wahrscheinlich ist also Technetium nur über Nebenvalenzen komplexartig an einen oder mehrere "carrier" gebunden. Technetium, an hochmolekulare Träger gebunden, konnte also in einem niedermolekularen Komplex übergeführt werden, wie sich bei diesen Versuchen herausstellte.

Offensichtlich stellen die Speicheldrüsen ein metallspeicherndes Organ dar. Bei der Ratte wurde gezeigt, daß Mangan-Ionen in subzelluläre Elemente - Mitochondrien und Mikrosomen - eingebaut werden (Bonilla 1972). Wahrscheinlich erfährt Pertechmetat im biologischen Milieu eine Reduktion zu Technetium $^{++}$ -Ionen, mit welchen dann die Komplexbindung stattfindet. Mangan-Ionen sind als Aktivatoren verschiedener Enzyme bei der oxydativen Phosphorylierung beteiligt. Gemeinsam mit Mangan steht Technetium im Periodensystem in Gruppe VII b, beide ähneln sich in vielen chemischen Eigenschaften und es ist denkbar, daß sie auch gemeinsame biologische Verhaltensweisen aufweisen.

Mangan wird jedoch auch von Peptidasen als Cofaktor benötigt und erfährt mit Enzymproteinen eine meist komplexartige Bindung. Weitere Untersuchungen sind nötig, um zu entscheiden, ob Technetium $^{++}$ einem solchen Mechanismus unterliegt oder an Enzyme der oxydativen Phosphorylierung gebunden wird.

VI. Zusammenfassung

Die in der Literatur angegebenen Untersuchungen über die Anreicherung von J-131 und 99m Technetium-Pertechnetat in den großen Kopfspeicheldrüsen bei Tier und Mensch werden angeführt und erörtert. Es finden sich teilweise unterschiedliche Auffassungen und Angaben sowohl in bezug auf das Ausmaß der Anreicherung dieser Isotope als auch - und vor allem - über die Form, in der diese Nuklide in den Drüsen vorliegen. Als für die Anreicherung verantwortliche Strukturen wurden beim J-131 die Streifenstücke der Ausführungsgänge der Speicheldrüsen identifiziert, für Technetium die Azinuszellen des Drüsenparenchyms. In eigenen Untersuchungen in Tierexperimenten am Kaninchen wurde die Anreicherung der entsprechenden Isotope in der Gl. Submandibularis untersucht. Bei den Versuchstieren ergaben sich für J-131 ein Gehalt pro Gramm Drüsengewebe von 0.8 - 1.3 Ci, welcher den Gehalt des Jods in der Muskulatur um das 3fache übertraf. Es konnte ebenfalls eine größere Konzentration an Isotop in ein Gramm Drüse als in ein ml Serum festgestellt werden. Technetium wurde im Drüsengewebe in einer Größenordnung von 1.2 - 1.6 Ci pro Gramm wiedergefunden und lag hier um den Faktor 2 konzentrierter vor als im Muskelgewebe. Bestimmung des Quotienten aus Aktivität pro Gramm Drüsengewebe zu Aktivität pro ml Serum ergab positive Werte.

Bei Auftrennung des homogenisierten Drüsengewebes zeigte sich für Technetium eine teilweise Proteinbindung, während für J-131 eine solche nicht nachgewiesen werden konnte.

Bei den Untersuchungen konnte diese Bindung des Pertechnetats an organisches Material durch Zusatz eines niedermolekularen Komplexbildners wieder aufgelöst werden. Technetium-99m-Pertechnetat scheint also nur über Nebenvalenzen an Protein gebunden zu sein.

VII. Literaturverzeichnis

1. Alarcon-Segovia, D., Gonzalez-Jimenez, Y., Garza, L. R.,
Maisterrena, J.:
Radioisotopic evaluation of salivary
gland dysfunction in Sjögren's Syndrome
Am. J. Roentgenol. 112 (1971) 373 - 379
2. Alexander, W. D., Harden, R. McG., Mason, D. K.,
Shimmins, J., Kostalas, H.:
Comparison of the concentrating ability
of the human salivary gland for bromine,
iodine, and technetium
Arch. Oral. Biol. 11 (1966) 1205 - 1207
3. Alexander, W. D., Harden, R. McG., Shimmins, J.:
The concentration of iodide, pertechnetate
and bromide in human saliva and gastric
juice
J. Physiol. 194 (1968) 89
4. Andros, G., Harper, P. V., Lathrop, K. A., McCardle, R. J.:
Pertechnetate 99m localization in man with
applications to thyroid scanning and the
study of thyroid physiology
J. Clin. Endocr. 25 (1965) 1067 - 1076
5. Barkan, G., Leistner, W.:
Das Verhalten des Jodes in den Körper-
säften nach Verfütterung von Jodalkalien
und Jodeiweiß
Klin. Wschr. 8 (1929) 117 - 118
6. Börner, W., Grünberg, H., Moll, E.:
Die szintigraphische Darstellung der Kopf-
speicheldrüsen mit Technetium 99m
Med. Welt 42 (1965) 2378 - 2380
7. Börner, W.: Die Szintigraphie der Kopfspeicheldrüsen
mit 99m-Tc Pertechnetat
Fortschr. Kiefer Gesichtschir. 15 (1972₁)
23 - 26
8. Börner, W., Grünberg, H., Moll, E.:
Raffung und Sekretion von Jodid und Per-
technetat durch die Kopfspeicheldrüsen
Fortschr. Kiefer Gesichtschir. 15 (1972₂)
26 - 27
9. Fonilla, E., Diez-Ewald, M.:
Role of submaxillary glands in radio-
manganese metabolism
Experientia (Basel) 28 (1972) 1152 - 1153

10. Brands, Th., Benz, H.:
Diagnostik der Speicheldrüsenerkrankungen
mit dem radioaktiven Isotop Technetium 99
Zschr. Laryng. 50 (1971) 200 - 207
11. Brown-Grant, K.:
Extrathyroidal iodide concentrating
mechanisms
Physiol. Rev. 41 (1961) 189 - 213
12. Burgen, A.S.V., Seeman, P.:
The secretion of iodide in saliva
Can. J. Biochem. 35 (1957) 481 - 489
13. Burgen, A.S.V., Seeman, P.:
The role of the salivary duct system in
the formation of the saliva
Can. J. Biochem. 36 (1958) 119 - 143
14. Burgen, A.S.V., Terroux, K. G., Gonder, E.:
The sites of transfer of sodium, potassium,
and iodide in the parotid duct system of
the dog
Can. J. Biochem. 37 (1959) 359 - 370
15. Cohen, B., Myant, N. B., Logothetopoulos, J. H.:
Autoradiographic localization of iodine 131
in the salivary glands of the hamster
Nature 176 (1955) 1268 - 1269
16. Cohen, B., Myant, N. B.:
Concentration of salivary iodide:
a comparative study
J. Physiol. 145 (1959) 595 - 610
17. Edwards, D. A. W., Fletcher, K., Rowlands, E. N.:
Antagonism between perchlorate, iodide,
thiocyanate, and nitrate for secretion
in human saliva
Lancet 266 (1954) 498
18. Enfors, B., Lind, M., Söderborg, B.:
Salivary-gland scanning with 99m-technetium
Acta oto-laryng. (Stockholm) 67 (1969/650 - 654
19. Fawcett, D. M., Kirkwood, S.:
Thyrosine iodinase
J. Biol. Chem. 209 (1954) 249 - 256
20. Fellingner, K., Höfer, R., Vetter, H.:
Salivary and thyroidal radioiodide
clearances of plasma in various states
of thyroid function
J. Clin. Endocr. 16 (1956) 449 - 462

21. Ferguson, M. H., Naimark, A., Hildes, J.A.:
Parotid secretion of iodide
Can. J. Biochem. 34 (1956) 683 - 688
22. Fitting, W.: Über den Einfluß der Speichelfluß-Dauer
und der Speichel-Sekretionsrate auf die Jodid-
Sekretion der menschlichen Speicheldrüsen
Klin. Wschr. 42 (1964) 1203 - 1209
23. Fletcher, K., Honour, A. J., Rowlands, E. N.:
Studies on the concentration of radio-
iodide and thiocyanate by slices of the
salivary gland
Biochem. J. 63 (1956) 194 - 199
24. Freinkel, N., Ingbar, S.H.:
Concentration gradients for inorganic J-131
and chloride in mixed human saliva
J. Clin. Invest. 32 (1953) 1077 - 1084
25. Freinkel, N., Ingbar, S. H.:
Further observations concerning the salivary
transport of iodide
N. England J. Med. 252 (1955) 125 - 127
26. Fridrich, R., Wey, W.:
Beitrag zur Szintigraphie der Speichel-
drüsen
Schweiz. med. Wschr. 98 (1968) 335 - 338
27. Fridrich, R., Meier-Ruge, W., Engelhart, G.:
Zum Verhalten von Technetium 99m und Jod 131
im Magen
Klin. Wschr. 48 (1970) 174 - 179
28. Gabrielsen, Z., Kretchmar, A. L.:
Studies on the salivary secretion of iodide
J. Clin. Endocr. 16 (1956) 1347 - 1353
29. Gerbaulet, K., Fitting, W.:
Über das Jod-Konzentrierungs- und
-Sekretionsvermögen der Speicheldrüsen
Klin. Wschr. 34 (1956) 120 - 125
30. Gerbaulet, K., Fitting, W., Rosenkaimer, S.:
Zum Sekretionsvermögen der Speicheldrüsen
für anorganisches Serumjod
Klin. Wschr. 35 (1957) 576 - 583
31. Grove, A. S., Chiro, G. Di.:
Salivary gland scanning with technetium 99m
pertechnetate
Radiology 102 (1968) 109 - 116

32. Häusler, G., Bruns, W., Kutzim, H.:
Autoradiographische Untersuchungen zur
Wirkungsweise von Perchlorat und Methyl-
merkaptoimidazol auf den Jodstoffwechsel
Nucl. Med. 4 (1965) 317 - 325
33. Halnan, K. E.: V. The metabolism of radioiodine and
radiation dosage in man
Brit. J. Radiol. 37 (1964) 101 - 107
34. Harden, R. McG., Hilditch, T. E., Kennedy, J., Mason, D. K.,
Papadopoulos, S., Alexander, W. D.:
Uptake and scanning of the salivary glands in
man using pertechnetate-99m-Tc
Clin. Sc. 32 (1967₁) 49 - 55
35. Harden, R. McG., Alexander, W. D.:
The relation between the clearance of
iodide and pertechnetate in human parotid
saliva and salivary flow rate
Clin. Sc. 33 (1967₂) 425 - 431
36. Harden, R. McG., Alexander, W.D., Shimmins, J., Kostalas,
H., Mason, D. K.:
Quantitative aspects of the inhibitory
effect of the iodide ion on parotid
salivary iodide and pertechnetate secretion
in man
J. Laborat. Clin. Med. 71 (1968) 92 - 100
37. Harper, P. V., Lathrop, K. A., McCardle, R. J., Andros, G.:
The use of Tc 99m as a clinical agent for
liver, thyroid, and brain
Medical Radioisotope Scanning
Vol. II (1964) 33 - 45
Vienna, International Atomic Energy Agency
38. Harper, P. V., Lathrop, K. A., Jiminez, F., Fink, R.,
Gottschalk, A.:
Technetium 99m as a scanning agent
Radiology 85 (1965) 101 - 108
39. Hays, M. T., Green, F. A.:
In vitro studies of 99m-Tc-Pertechnetate
binding by human serum and tissues
J. Nucl. Med. 14 (1973₁) 149 - 158
40. Hays, M. T.: 99m Tc-Pertechnetate transport in man:
absorption after subcutaneous and oral
administration; secretion into saliva
and gastric juice
J. Nucl. Med. 14 (1973₂) 331 - 335

41. Honour, A. J., Myant, N. B., Rowlands, E. N.:
Secretion of radioiodine in digestive
juices and milk in man
Clin. Sc. 11 (1952) 447 - 462
zit. nach Gerbaulet-Fitting 1956
42. Ilani, A.: Concentration and nature of iodide
secreted by the perfused salivary glands
of the golden hamster
Experientia XVIII (1961) 90
43. Kessler, L., Schmidt, W., Otto, H.-J.:
Die Kamera-Szintigraphie der Kopfspeichel-
drüsen mit Technetium 99m-Per technetat
Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk. hk. 193 (1969) 329 - 336
44. Kessler, L., Theuring, F., Brattström, A.:
Verteilung von Technetium 99m-Per technetat
in der Glandula parotis des Hundes
Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk. hk. 200 (1971) 218 - 222
45. Kumlien, A.: Jodine metabolism and peroxydase
activity in salivary glands
Acta endocr. 70 (1972) 239 - 246
46. Kutzim, H., Bruns, W., Häusler, G.:
Autoradiographische Untersuchung über
den Einfluß von Perchlorat auf den Jod-
stoffwechsel
Nucl. Med. 3 (1963) 194 - 203
47. Lazarus, J. H., Harden, R. McG., Robertson, J. W. K.:
Sex differences in human parotid salivary
secretion of iodide, per technetate, and
bromide
Arch. Oral. Biol. 16 (1971) 225 - 231
48. Lazarus, J. H., Stephen, K. W., Harden, R. McG., Robertson,
J. W. K., Lister, G.:
Simultaneous quantitative measurement
of 131-J-Jodine and 99m-Tc-Per technetate
uptake by human salivary glands using scinti-
scanning with validation by direct estimation
in biopsy samples
Eur. J. Clin. Invest. 3 (1973) 156 - 159
49. Lipschitz, W.: Die Bedeutung des "inneren Kreislaufes"
für Krystalloide, speziell das Jodion
Klin. Wschr. 8 (1929) 116 - 117
50. Llach, J. L., Tramezzani, J. A., Cordero Funes, J. R.:
A sexual difference in the concentration
of iodine-131 by the submaxillary gland of mice
Nature 188 (1960) 1204 - 1205

51. Logothetopoulos, J. H., Myant, N. B.:
Concentration of radio-iodide and 35-S-
thiocyanate by the salivary glands
J. Physiol. 134 (1956) 189 - 194
52. Magnusson, J., Ericson, T., Hugoson, A.:
The effect of oral contraceptives on the
concentration of some salivary substances
in women
Arch. Oral. Biol. 20 (1975) 119 - 126
53. McAfee, J. G., Fueger, C. F., Stern, H. S., Wagner, H. N.,
Migita, Jr. und T.:
Tc-99m-Pertechnetate for brain scanning
J. Nucl. Med. 5 (1964) 811 - 827
54. Maqsood, M., Reineke, E. P.:
In vitro uptake of iodine 131 by salivary
glands, stomach, placenta
Nature 188 (1960) 1030 - 1031
55. Mason, D. K., Harden, R. McG., Alexander, W. D.:
The influence of flow rate on the salivary
iodide concentration in man
Arch. Oral. Biol. 11 (1966) 235 - 246
56. Mason, D. K., Harden, R. McG., Boyle, J. A., Jasani, M. K.,
Williamson, J., Buchanan, W. W.:
Salivary flow rates and iodide trapping
capacity in patients with Sjögren's Syndrome
Ann. Rheum. Dis. 26 (1967) 311 - 315
57. Münzel, M.: Die Anreicherung von 99m-Technetium in
der Ohrspeicheldrüse des Menschen
Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk. hk. 199 (1971) 619 - 623
58. Myant, N. B., Corbett, B. D., Honour, A. J., Pochin, E. E.:
Distribution of radioiodide in man
Clin. Sc. 9 (1950) 405 - 419
59. Myant, N. B.: Iodine metabolism of salivary glands
Ann. N. Y. Acad. Sci. 85 (1960) 208 - 214
60. Schiff, L., Stevens, C. D., Molle, W. E., Steinberg, H.,
Kumpe, C. W., Stewart, P.:
Gastric (and salivary) excretion of
radioiodide in man (preliminary report)
J. Nat. Cancer Inst., Wash., 7 (1947) 349 - 354
61. Smith, E. M.: Properties, uses, radiochemical purity
and calibration of Tc-99m
J. Nucl. Med. 5 (1964) 871 - 882
62. Sohrsdahl, O. A., Williams, C. M., Bruno, F. P.:
Scintillation camera scanning of the salivary glands
Radiology 92 (1969) 1477 - 1480

63. Stebner, F. C., Eyler, W. R., Du Sault, L. A., Block, M. A., Kelly, A. P., Nichols, R.:
99m-Tc-Pertechnetate scanning of salivary glands
Radiology 90 (1968) 583 - 585
64. Stephen, K. W., Harden, R. McG., Robertson, J. W. K.:
The concentration of iodide and pertechnetate
in the submandibular salivary gland of the mouse
Arch. Oral, Biol. 15 (1970) 425 - 429
65. Stephen, K. W., Harden, R. McG., Mason, D. K.:
Effect of duration of stimulus on iodide
concentration in human parotid saliva
Arch. Oral. Biol. 16 (1971) 581 - 586
66. Stephen, K. W., Chisholm, D. M., Harden, R. McG.,
Robertson, J. W. K., Whaley, K., Stuart, A.:
Diagnostic value of quantitative scintiscanning of the salivary glands in Sjögren's Syndrome and rheumatoid arthritis
Clin. Sc. 41 (1971+) 555 - 561
67. Stephen, K. W., Robertson, J. W. K., Harden, R. McG.,
Chisholm, D. M.:
Concentration of iodide, pertechnetate, thiocyanate, and bromide in saliva from parotid, submandibular, and minor salivary glands in man
J. Laborat. Clin. Med. 81 (1973) 219 - 229
68. Taplin, G. V., Johnson, D. E., Dore, E. K., Kaplan, H. S.:
Organ visualization by photoscanning using micro- and macro-aggregates of radioalbumin
Medical Radioisotope Scanning
Vol. II (1964) 3 - 27
Vienna, International Atomic Energy Agency
69. Taurog, A., Potter, G. D., Chaikoff, L. L.:
The effect of hypophysectomy and of TSH on the mouse submaxillary iodide pump
Endocrinology 64 (1959) 1038 - 1051
70. Theuring, F., Kessler, L.:
Autoradiographische Untersuchungen über die Verteilung von Technetium-99m-Pertechnetat in einer menschlichen Glandula parotis mit einem Kystadenolymphom
Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk. 201 (1972) 201 - 207
71. Thode, H. G., Jaimet, C. M., Kirkwood, S.:
Studies and diagnostic tests of salivary gland and thyroid gland function with radioiodine
N. England J. Med. 251 (1954) 129 - 134

72. Wolff, J., Maurey, J. R.:
Thyroidal iodide transport
II. Comparison with non-thyroidal iodide-
concentrating tissues
Biochim. Biophys. Acta 47 (1961) 467 - 474
73. Wolff, J., Maurey, J. R.:
Thyroidal iodide transport
III. Comparison of iodide with anions of
periodic group VII A
Biochim. Biophys. Acta 57 (1962) 422 - 426
74. Wolff, J.: Transport of iodide and other anions
in the thyroid gland
Physiol. Rev. 44 (1964) 45 - 90

Lebenslauf

Am 28.7.1950 wurde ich, Josef Thomas Georg Wallner, als Sohn des Lehrers Josef Wallner und seiner Ehefrau Magdalena, geb. Huber, in München geboren. Heranwachsen und schulische Ausbildung vollzog sich jedoch in meiner Heimatstadt Kelheim. Dort trat ich 1956 in die Volksschule Kelheim-Hohenpfahl ein und wechselte nach vierjährigem Besuch an das Donau-Gymnasium Kelheim über. Nach neun Schuljahren legte ich dort 1969 die Reifeprüfung ab und begann noch im gleichen Jahr mit dem Studium der Zahnmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität zu München. An der gleichen Universität legte ich nach zehn Semestern Studium am 4.2.1975 die zahnärztliche Prüfung ab und erhielt am 26.2.1975 die Bestallung als Zahnarzt. Seit 15.5.1975 bin ich als Assistenz-zahnarzt in Kelheim/Donau beschäftigt.

